



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

## CONTENIDO

Vol. 78, N°1

Enero - Marzo

2015

### **EDITORIAL:**

DISCURSO DÍA DEL PEDIATRA 2015

Huniades Urbina-Medina ..... 1

DISCURSO DÍA DEL PEDIATRA 2015

Enriqueta Sileo ..... 3

### **ARTÍCULOS ORIGINALES:**

RELACIÓN CIRCUNFERENCIA DE CINTURA/TALLA: PREDICTOR DE INSULINO-RESISTENCIA  
Y RIESGO CARDIOMETABOLICO AGRUPADO EN ADOLESCENTES

Nelina Ruiz, Airam Rangel, Carla Rodríguez, Lisette Rodríguez,  
Valeria Rodríguez, Indira Varela. .... 6

ASPECTOS NUTRICIONALES DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA EN NIÑOS  
Y ADOLESCENTES CON SINDROME DE DOWN

Carlos J. Chávez, Pablo Ortega, Luís E. Miranda, Jorymar Y. Leal M.,  
Carolina Escalona, Criserly Delgado. .... 13

POLIMORFISMO GLY972ARG DEL GEN SUSTRATO DEL RECEPTOR DE INSULINA  
1 EN PRE-PÚBERES CON RIESGO CARDIOMETABOLICO

María Fátima Garcés, Mee-Lien Fung, María Eugenia Rivero, Hilda Stekman,  
Celsy Hernández, Ana López, Ingrid Soto de Sanabria, Mercedes Cerviño ..... 18

### **CASO CLÍNICO:**

SECUELAS NEUROLÓGICAS POR TRAUMA ELÉCTRICO. A PROPÓSITO DE UN CASO.

María Angelina Lacruz Rengel, Claudia Naranjo-Gómez ..... 27

### **ARTICULO DE REVISION:**

HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO EN NIÑOS

Nelly Susana Canal de Molano, Coromoto Macias-Tomei ..... 33

ESQUEMA DE INMUNIZACIONES PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES DE VENEZUELA  
RECOMENDACIONES PARA 2015-2016

SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Juan T. Carrizo Ch., Jacqueline de Izaguirre, Adelfa Betancourt, Yecenia Pérez, Tatiana Drummond,  
Dina Figueroa, Alejandro Rísquez, José Levy ..... 38

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN LA REVISTA ARCHIVOS  
VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA. .... VII



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

## CONTENTS

Vol. 78, N° 1

January - March

2015

### **EDITORIAL:**

SPEECH PRONOUNCED ON THE PEDIATRICIAN'S DAY 2015

Huniades Urbina-Medina ..... 1

SPEECH PRONOUNCED ON THE PEDIATRICIAN'S DAY 2015

Enriqueta Sileo ..... 3

### **ORIGINAL ARTICLES:**

WAIST TO HEIGHT INDEX: PREDICTOR OF INSULIN RESISTANCE  
AND CLUSTERED CARDIOMETABOLIC RISK IN ADOLESCENTS

Nelina Ruiz, Airam Rangel, Carla Rodríguez, Lisette Rodríguez,  
Valeria Rodríguez, Indira Varela. .... 6

NUTRITIONAL ASPECTS OF THYROID DYSFUNCTION IN CHILDREN  
AND ADOLESCENTS WITH DOWN SYNDROME

Carlos J. Chávez, Pablo Ortega, Luis E. Miranda, Jorymar Y. Leal M.,  
Carolina Escalona, Criserly Delgado. .... 13

GLY972ARG POLYMORPHISM IN THE INSULIN RECEPTOR SUBSTRATE 1  
GENE IN PREPUBERTAL CHILDREN WITH CARDIOMETABOLIC RISK

María Fátima Garcés, Mee-Lien Fung, María Eugenia Rivero, Hilda Stekman,  
Celsy Hernández, Ana López, Ingrid Soto de Sanabria, Mercedes Cerviño ..... 18

### **CLINICAL CASE:**

NEUROLOGICAL SEQUELS OF ELECTRICAL INJURY. CLINICAL REPORT.

María Angelina Lacruz Rengel, Claudia Naranjo-Gómez ..... 27

### **REVIEW ARTICLE:**

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN CHILDREN

Nelly Susana Canal de Molano, Coromoto Macias-Tomei ..... 33

IMMUNIZATION SCHEDULE FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS.  
RECOMMENDATIONS FOR 2015.

VENEZUELAN SOCIETY OF PEDIATRICS

Juan T. Carrizo Ch., Jacqueline de Izaguirre, Adelfa Betancourt, Yecenia Pérez, Tatiana Drummond,  
Dina Figueroa, Alejandro Rísquez, José Levy ..... 38

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS REGARDING SUBMISSION OF MANUSCRIPTS  
TO ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA. .... VII



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

FUNDADOR DE LA REVISTA  
Pastor Oropeza (†)

## COMITÉ EDITORIAL

Michelle López  
Coromoto Tomei  
Nora Maulino  
Brenda Hutton  
Ana Graciela Angulo  
Dalmacia Noguera

ADMINISTRADORA  
Maria Cristina Millán de Espinasa

## CONSEJEROS ASESORES

Ricardo Archila G.  
Alberto Bercowsky  
Héctor L. Borges Ramos  
Humberto Gutiérrez R.  
Jesús Eduardo Meza Benítez  
Nelson Orta Sibú  
Nahem Seguías Salazar  
Marco Tulio Torres Vera  
Eduardo Urdaneta (†)  
Jesús Velásquez Rojas  
Gladys Perozo de Ruggeri  
Juan Félix García  
Alberto Reverón Quintana  
Peter Gunczler  
Francisco Carrera Michelli  
Elizabeth Chacón de Gutiérrez  
Huníades Urbina-Medina

DELEGADOS DE LAS FILIALES  
PARA EL COMITÉ EDITORIAL

ANZOÁTEGUI	Maritza Marcano P.
APURE	Henry Sánchez
ARAGUA	Editza Sánchez de Sánchez
BARINAS	Mildred León
BOLÍVAR	Zandra Duran
CARABOBO	Maria Milagros Castillo
COJEDES	Carmen Marquez
DELTA AMACURO	Digna Pinto Pens
FALCÓN	Maria Añez Zavala
GUÁRICO	Carmen Cecilia Gómez
LARA	Darfel Lorena Duque
MÉRIDA	Miguel Abelardo Gómez
MIRANDA	Luis E. Mota A.
MONAGAS	Samir Hanna
NUEVA ESPARTA	German Rojas
PORTUGUESA	Analiese Cordero
SUCRE	Nuvia Blohm
TÁCHIRA	José Vicente Franco
TRUJILLO	Carmen Luisa Rosario
VARGAS	Francisco Sucre
YARACUAY	Gloria Yanira Rueda Delgado
ZULIA	Noema Torres

## SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Urb. La Castellana, Av. San Felipe,  
entre 2da. Transversal, y calle José Angel Lamas,  
Centro Coinasa, Mezzanina, Local 6  
Telf.: (0212) 263.7378 / 2639. Fax: (0212) 267.6078  
e-mail: svpediatria@gmail.com  
Web Site: pediatria.org

EDICIÓN: CLARA MARGARITA ESCOBAR.  
Telf 0426-510.6795 / email: a.clarame@gmail.com

Volumen 78 / número 1 / Enero-Marzo / Año 2015

Depósito legal p 193602DF832 ISSN 0004-0649



# SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

## JUNTA DIRECTIVA CENTRAL 2015 - 2017

Presidente: Dr. Huniades A. Urbina Medina  
Vicepresidente: Dra. María E. Mondolfi Gudat  
Secretaria Ejecutiva: Dra. María J. Castro García  
Secretaria de Finanzas: Dra. María C. Millán de Espinasa  
Secretaria de Educación Médica Continua: Dr. Rafael J. Santiago Peña  
Secretaria de Relaciones Institucionales: Dra. Dolores F. Pérez Abad  
Secretaria de Información y Difusión: Dra. Ruth T. Meneses de Montes

## JUNTAS DIRECTIVAS DE LAS FILIALES 2015 - 2017

**ANZÓATEGUI**  
Presidente: Dra. Maritza Marcano P.  
Vicepresidente: Dra. Iraida C. Zacarias N.  
Secretaria Ejecutiva: Dra. Oscary J. Mendez M.  
Secretaria de Finanzas: Dra. María C. Arana K.  
Secretario de Educación Médica Continua: Dr. Carlos M. Machuca R.  
Secretaria de Relaciones Institucionales: Dr. Jesus Bonilla  
Secretaria de Información y Difusión: Dra. Mirlu C. Vera G.

**APURE**  
Presidente: Dr. Henry Sánchez  
Vicepresidente: Dra. Elizabeth Sosa  
Secretaria Ejecutiva: Dra. Elibeth Andreina Carvajal  
Secretaria de Finanzas: Dra. Zaida Vielma  
Secretaria de Educación Médica Continua: Dra. Gregoria M. Martinez  
Secretaria de Relaciones Institucionales: Dra. Maria Daniela Sojo  
Secretario de Información y Difusión: Dr. Joaquin Duarte

**ARAGUA**  
Presidente: Dra. Editza Sánchez de Sánchez  
Vicepresidente: Dra. Irma Agüero Garrido  
Secretaria Ejecutiva: Dra. Yolanda A. Lupi Acevedo  
Secretaria de Finanzas: Dra. Gladys Hurtado  
Secretaria de Educación Médica Continua: Dra. Iris Villalobos de Chacón  
Secretaria de Relaciones Institucionales: Dra. Beatriz Segovia  
Secretaria de Información y Difusión: Dr. Luis Chacón

**BARINAS**  
Presidente: Dra. Mildred León  
Vicepresidente: Dra. Carmela Salazar  
Secretaria Ejecutiva: Dra. Judith González  
Secretaria de Finanzas: Dra. Blanca Vega  
Secretario de Educación Médica Continua: Dr. Carlos Castillo  
Secretario de Relaciones Institucionales: Dra. Noemi Camacho  
Secretaria de Información y Difusión: Dra. Mary Maldonado

Presidente  
Vicepresidente  
Secretaria Ejecutiva  
Secretaria de Finanzas  
Secretaria de Educación Médica Continua  
Secretaria de Relaciones Institucionales  
Secretaria de Información y Difusión

Presidente  
Vicepresidente  
Secretario Ejecutivo  
Secretaria de Finanzas  
Secretaria de Educación Médica Continua  
Secretaria de Relaciones Institucionales  
Secretaria de Información y Difusión

Presidente  
Vicepresidente  
Secretaria Ejecutiva  
Secretaria de Finanzas  
Secretario de Educación Médica Continua  
Secretaria de Relaciones Institucionales  
Secretaria de Información y Difusión

Presidente  
Vicepresidente  
Secretaria Ejecutiva  
Secretaria de Finanzas  
Secretario de Educación Médica Continua  
Secretaria de Relaciones Institucionales  
Secretaria de Información y Difusión

Presidente  
Vicepresidente  
Secretaria Ejecutiva  
Secretaria de Finanzas  
Secretario de Educación Médica Continua  
Secretaria de Relaciones Institucionales  
Secretaria de Información y Difusión

Presidente  
Vicepresidente  
Secretario Ejecutivo  
Secretaria de Finanzas  
Secretaria de Educación Médica Continua  
Secretaria de Relaciones Institucionales  
Secretario de Información y Difusión

**BOLÍVAR**  
Dra. Zandra Duran  
Dra. Meridali Gómez  
Dra. Jenny Chacon  
Dra. Trina Campos  
Dra. Neudes Rojas  
Dra. Ana M. Martinez de Mavares  
Dra. Flor Plaz

**CARABOBO**  
Dra. Maria Milagros Castillo  
Dra. Marianella Herrera de Pages  
Dra. Milagros Estopiñan  
Dra. Silvana Romero  
Dra. Concepcion Leone  
Dr. Julio Cesar Márquez  
Dra. Violeta Castellano

**COJEDES**  
Dra. Carmen Marquez  
Dra. Edith Quintana  
Dra. Yadira Hernández de Lerzundy  
Dra. Nelía J. Tovar  
Dra. Marjorie Silva  
Dra. Luisa Carniato  
Dra. Reina E. Rodriguez D.

**DELTA AMACURO**  
Dra. Digna Pinto Pens  
Dra. Oseglys Pérez  
Dr. Julio Romero Colon  
Dra. Ana León de Marcano  
Dr. Julio Maneiro  
Dra. Arevitza Salazar  
**DISPONIBLE**

**FALCÓN**  
Dra. Maria Añez Zavala  
Dra. Maritza Piña Rujano  
Dra. Geraldine García  
Dra. Arelys de Oliveros  
Dra. Miriam Oduber  
Dra. Francisca Petit  
Dra. Ginette Ravelo

**GUÁRICO**  
Dra. Carmen Cecilia Gómez  
Dra. Zaida Paz  
Dr. Manuel Parra Jordan  
Dra. Ana Lugo  
Dra. Moira Nava de Aguirre  
Dra. Marvis Requena  
Dr. Ender Figueroa



# SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Presidente	LARA	Presidente	SUCRE
Vicepresidente	Dra. Darfel Lorena Duque	Vicepresidente	Dr. Nuvia Blohm
Secretaria Ejecutiva	Dra. Maria A. Cardozo	Secretaria Ejecutiva	Dr. Diego Martínez
Secretario de Finanzas	Dra. Maria Ferrer	Secretaria de Finanzas	Dr. Mercedes Crespo
Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Lazaro Ramirez	Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Rosalia Fernández
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Juan Bautista Chavez Flores	Secretario de Relaciones Institucionales	Dr. Elias Kassis
Secretario de Información y Difusión	Dra. Euridice Zabala	Secretario de Información y Difusión	Dr. Yuraima Blanco
	Dra. Daniela Useche		Dr. Luis Alfredo Blohm
Presidente	MÉRIDA	Presidente	TÁCHIRA
Vicepresidente	Dr. Miguel Belardo Gómez	Vicepresidente	Dr. José Vicente Franco
Secretaria Ejecutiva	Dra. Nolis I. Camacho Camargo	Secretaria Ejecutiva	Dr. Ana Betzabé Roa Moreno
Secretaria de Finanzas	Dra. Maria Carolina Barreto	Secretario de Finanzas	Dr. Delsa Dayana Delgado
Secretaria de Educación Médica Continua	Dra. Magdalena Correa de S.	Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Lorenza Acosta R.
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Janeth J. Calderon A.	Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Alicia Pimentel
Secretaria de Información y Difusión	Dr. Jorge Isaac Alvarado	Secretaria de Información y Difusión	Dr. José de Jesús Patiño
	Dra. Ivette J. Guillen S.		Dr. Richard Hernandez Urdaneta
Presidente	MIRANDA	Presidente	TRUJILLO
Vicepresidente	Dr. Luis E. Mota A.	Vicepresidente	Dr. Carmen Luisa Rosario
Secretaria Ejecutiva	Dr. Lina M. Costanzo A.	Secretaria Ejecutiva	Dr. Ines Ortiz Aleman
Secretaria de Finanzas	Dra. Marianella Martinez Siso	Secretario de Finanzas	Dr. Migdaly Mendoza
Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Narvick Villegas	Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Corrado Iacobellis
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. David Rincon	Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Coromoto Romero
Secretaria de Información y Difusión	Dr. Jose De Pablos	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Zoraida Vidal
	Dra. Ana Salazar		Dr. Juan J. Pinedo Casadiego
Presidente	MONAGAS	Presidente	VARGAS
Vicepresidente	Dr. Samir Hanna	Vicepresidente	Dr. Francisco Sucre
Secretario Ejecutivo	Dr. Issis Lunar	Secretario Ejecutivo	Dr. Zaida Velasquez de M.
Secretaria de Finanzas	Dra. Marisol Coecher	Secretaria de Finanzas	Dr. Thamara Pacheco
Secretario de Educación Médica Continua	Dra. Xiomara Salazar	Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Iris Cardenas
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Juan R. Rodulfo	Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Zoila Serrano
Secretaria de Información y Difusión	Dr. Abel Flores	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Vilma M. Palma de R.
	Dra. Vilma Carrizales		Dr. Rosa Mendez de G.
Presidente	NUEVA ESPARTA	Presidente	YARACUY
Vicepresidente	Dr. German Rojas	Vicepresidente	Dr. Gloria Yanira Rueda Delgado
Secretaria Ejecutiva	Dra. Katuska Mata	Secretaria Ejecutiva	Dr. Lucia García de Torres
Secretario de Finanzas	Dra. Maria Elena Amparan	Secretaria de Finanzas	Dr. Kenelma López
Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Maidole Ordaz	Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Emma Pinto
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dra. Vickleida Malaver	Secretario de Relaciones Institucionales	Dr. Betlys Escalona
Secretaria de Información y Difusión	Dr. Marimel Bejarano	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Elizabeth Mikelson
	Dra. Adriana Palermo		Dr. Elsa Huaroc
Presidente	PORTUGUESA	Presidente	ZULIA
Vicepresidente	Dr. Analiese Cordero	Vicepresidente	Dr. Noema Torres
Secretaria Ejecutiva	Dr. Delia Lavado	Secretaria Ejecutiva	Dr. Keila Paz
Secretaria de Finanzas	Dr. Ghylliam Jimenez	Secretaria de Finanzas	Dr. Yalitzta Moreno
Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Ceres Rodríguez	Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Aura Rincón
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Daniel Villalobos	Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Domingo Sansone
Secretario de Información y Difusión	Dr. Alba Velasquez	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Angel Parra
	Dr. Giovanni Alvarado		Dr. Yusvelys García



# SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

## COMISIÓN CIENTÍFICA

Marines Vancampenhoud  
Coromoto de Tomei  
Lourdes Rodríguez  
Idabelis Arias de Anzola  
José J. Díaz Mora  
Ricnia Vizcaino  
Luis Echezuria

## ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Michelle López  
Brenda Hutton  
Nora Maulino  
Dalmacia Noguera  
Coromoto de Tomei

## COMISIÓN DE INMUNIZACIONES

Juan Carrizo  
Jacqueline de Izaguirre  
Adelfa Betancourt  
Yecenia Perez  
Jose Levi  
Alejandro Risquez  
Dina Figueroa  
Tatiana Drumond

## COMISIÓN DE CREDENCIALES

Manuel Álvarez Gómez  
Elizabeth de Pérez Carreño  
Ana Castellanos de Santana  
Ramiro González

## COMISIÓN LACTANCIA MATERNA

Flor Elena Aznar  
Isbelia Izaguirre de Espinoza  
Mercedes de Materán  
Fanny Ramirez  
Ana Betzabè Roa Moreno

## COMISIÓN BIOÉTICA

Gladys Velásquez  
Enriqueta Sileo  
Amadeo Leyba  
Alba Valero  
Mery Castillo

## COMISIÓN PEDIATRÍA SOCIAL

Darda Ramírez  
Eduardo Hernández  
Juan Maria Arroyo  
Thais Cabrera

## COMISIÓN CULTURA Y DEPORTE

Elizabeth de Pérez Carreño  
América González de Tineo  
Rafael Godoy  
Luis Emiro Briceño  
Jacinta Quesada

## COMISIÓN DE ASMA

Jesús Meza Benítez  
Ileana Risquez  
Julia Martinez  
María F. Bermudez

## COMISIÓN EDITORIAL PÁGINA WEB

Roberto Fasciani  
Eddy Zurita  
Paul Leisse  
América Lupi

## COMISIÓN FORTALECIMIENTO Y APOYO INSTITUCIONAL

Concetta Messina  
Fatima Soares  
Sonia Rodriguez  
Gloria Perilla  
Pedro Ospina  
Joselit Torres  
Zelinda Mariño  
Luz Marina Rondón de Burguera

## CONSEJO DE LA ORDEN A LA DOCENCIA PEDIÁTRICA

"DR. MANUEL GORDON FAJARDO"  
Humberto Gutiérrez  
Jesús Velásquez Rojas  
Francys Sánchez  
Enriqueta Sileo  
María Cristina Espinasa

## CONSEJO DE LA ORDEN A LA INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA "DR. HERNÁN MÉNDEZ CASTELLANO"

Maritza Landaeta  
Enrique Blanco  
Jaime Barboza  
Tita Quesada  
María J. Castro

## CONSEJO DE LA ORDEN AL MÉRITO "DR. GUSTAVO H. MACHADO"

Gladys Perozo de Ruggeri  
Alberto Bercowsky  
Rafael Arteaga  
Gloria Yamin de Barboza  
María E. Mondolfi

## CONSEJO DE LA ORDEN AL MÉRITO "DRA. LYA IMBER CORONIL"

Mercedes E. López de Blanco  
Gladys Velásquez  
Olga Figueroa  
Thais Cabrera  
Dolores Pérez

## COMISIÓN ENFERMEDAD CELÍACA

Georgette Daoud  
María Natividad Pérez de Rodriguez  
Elizabeth Dini  
Maira Poleo  
Mariana Mariño  
Nina Colina



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

## NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN LA REVISTA ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUEERICULTURA Y PEDIATRÍA

Fecha de revisión: marzo 2013

Directora: Dra. Michelle López.

Dirección: Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría,  
Urb. La Castellana, Av. San Felipe, entre 2ª Transversal y calle  
José Ángel Lamas, Centro Coinasa, Mezzanina 6, Caracas,  
Venezuela. Teléfonos: (58) (0212)263.73.78 / 26.39.

Fax: (58) (0212)267.60.78. e-mail: svpediatria@gmail.com

Página Web: www.pediatria.org

### INTRODUCCIÓN:

La Revista "Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría" (AVPP) es el órgano oficial de divulgación de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría (SVPP). Su objetivo fundamental es la publicación de trabajos científicos -originales, de revisión-, casos clínicos, guías de manejo clínico, cartas al editor, informes técnicos y temas de interés general para el pediatra. Así mismo, se publican los libros de resúmenes de conferencias y trabajos libres presentados en los Congresos Nacionales de la SVPP.

### REQUISITOS GENERALES:

Enviar anexa al trabajo científico, una comunicación dirigida al Editor, la cual deberá contener lo siguiente:

- Solicitud de la publicación de dicho trabajo.
- Aceptación de todas las normas de publicación de la revista.
- Información acerca de publicaciones previas del trabajo, ya sea en forma total o parcial (incluir la referencia correspondiente en el nuevo documento), así como el envío a cualquier otra revista médica.
- Una declaración de relaciones financieras u otras que pudieran producir un conflicto de intereses.
- Una declaración donde se señale que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores y el acuerdo entre los mismos sobre el orden en que deben aparecer. Esta declaración debe ser firmada por todos los autores.

En los artículos originales y en los casos clínicos, luego del nombre y apellido del autor o de los autores, se debe colocar si dicho trabajo fue objeto de un reconocimiento en un Congreso u otro evento científico (Ejemplo: Primer Premio Póster en el LVIII Congreso Nacional de Pediatría, 2012).

### NORMAS GENERALES PARA LA PUBLICACIÓN

Para la publicación de artículos científicos en la Revista AVPP, se deben cumplir los requisitos establecidos por el Comité Internacional de Editores de Revistas (Normas de Vancouver) disponibles en el siguiente enlace: <http://www.metodo.uab.es/enlaces/>

- Todo el trabajo debe ser escrito a doble espacio, con fuente Times New Roman de tamaño 11.
- Las páginas deberán ser numeradas, colocándose el número en el margen inferior derecho.

Se debe enviar al Comité Editorial de la Revista AVPP: Se debe enviar una versión electrónica del trabajo al Comité Editorial

de la Revista AVPP a través del correo electrónico de la SVPP (svpediatria@gmail.com) y/o mediante el sistema Open Journal System (<http://www.svpediatria.org/ojs/>).

### ARTÍCULO ORIGINAL:

El trabajo debe estructurarse de la siguiente manera: portada, resumen en español e inglés (Summary), palabras clave (en español e inglés: Key words), introducción, métodos, resultados, discusión, agradecimientos y referencias.

### PORTADA:

La portada es la página número uno (1) y debe contener:

- Título en español e inglés, conciso, con un máximo de quince (15) palabras con toda la información que permita la recuperación electrónica del artículo. Se sugiere enunciar en primer lugar el aspecto general y en segundo lugar el aspecto particular. Ej: se prefiere "Hipoglucemia neonatal refractaria como presentación de déficit parcial de Biotinidasa" a "Déficit parcial de Biotinidasa. Presentación de un caso clínico".
- Autores: Nombres y apellidos completos, especificando el orden de aparición de los mismos mediante un número entre paréntesis, este número se utilizará también para identificar los cargos institucionales. Autor corresponsal debe contener el nombre, dirección postal, teléfono (s), fax y correo electrónico.
- Encabezamiento de página o título abreviado (menos de 40 caracteres).

### RESUMEN Y PALABRAS CLAVE:

- La segunda página debe contener un resumen estructurado de 250 palabras como máximo, con las siguientes secciones: introducción, objetivos, métodos, resultados y conclusiones. Debe reflejar con exactitud el contenido del artículo y recalcar aspectos nuevos o importantes del estudio. Se debe anexar resumen en inglés precedido de la palabra Summary. y acompañado por palabras clave (Key Words).
- Palabras clave y key words, incluir de 3 a 6 palabras que permitan captar los temas principales del artículo utilizando: la lista "Medical Subject Headings" (MESH) del Index Medicus, los Descriptores en Ciencias de la Salud (DECS) y la clasificación de enfermedades de la OMS, o de los anuarios de epidemiología y estadísticas vitales del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS)

### INTRODUCCIÓN:

- Enunciar el problema y su justificación, los antecedentes de importancia del estudio y el objetivo (s) o hipótesis de la investigación. Se sugiere limitar la extensión a un máximo de tres (3) páginas.

### MÉTODOS:

- Se deben precisar con detalle los siguientes aspectos:
  - Diseño de investigación: tipo de estudio, años y lugar en



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

los cuales se realizó el estudio.

- Selección y descripción de los participantes del estudio y las consideraciones éticas.
- Información técnica que identifique los métodos, los aparatos y los procedimientos.
- Describir los métodos estadísticos, incluyendo el nivel de significancia utilizada

## RESULTADOS:

- Se deben presentar en una secuencia lógica, comenzando por los resultados principales o más importantes.
- Limitar las tablas y figuras al número necesario para explicar el argumento del artículo y evaluar los datos en los cuales se apoya. Se sugiere un número máximo de tablas y de figuras de seis (6). Queda a discreción del autor distribuir libremente este número entre tablas y figuras. Las mismas se deben colocar al final del artículo.
- No describir en el texto todo el contenido de las tablas ni tampoco el de las figuras.
- Los resultados se deben redactar en tiempo verbal pasado y en tercera persona, sin personalizar (por ejemplo "los resultados del presente estudio indican...", en lugar de "nuestros resultados indican...")
- No duplicar la información presentada en las tablas y en las figuras.
- Los resultados propios presentados en tablas o en las figuras no llevan fuente.
- El título de cada tabla se debe ubicar en la parte superior de la misma y el de las figuras en su parte inferior; en ningún caso deben colocarse siglas o abreviaturas.
- Cuando se presenten pruebas estadísticas, la información no se debe limitar a mencionar si una determinada diferencia resultó significativa o no; se requiere colocar el p-valor.
- Evitar el uso no técnico de términos estadísticos como "azar" (que implica un dispositivo de aleatorización), "normal", "significativo", "correlaciones" y "muestra".

## DISCUSIÓN:

- Hacer énfasis en los aspectos novedosos e importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan de ellos.
- Relacionar los hallazgos obtenidos con otros estudios y con los objetivos de la investigación.
- No colocar en esta sección cifras absolutas ni porcentajes descritos en los resultados; sólo se requiere la interpretación de los mismos.
- Señalar las limitaciones del estudio y plantear sugerencias para nuevas investigaciones.
- Evitar hacer afirmaciones rotundas y conclusiones no avaladas por los resultados. Tampoco deben mencionarse aspectos que no fueron investigados en el estudio.

## REFERENCIAS:

- Las referencias deben aparecer al final del artículo, escritas con interlineado doble.
- Enumerarlas en forma consecutiva, siguiendo el orden de aparición en el texto. Verificar que la referencia coincida correctamente con la cita en el cuerpo del artículo.
- Identificar las referencias en el texto, tablas y figuras con

números arábigos, entre paréntesis utilizando el mismo tamaño de fuente empleado en el texto.

- Las referencias citadas solamente en las tablas o figuras se numerarán siguiendo la primera mención que se haga de esa tabla o figura en el texto.
- Los títulos de las revistas se abreviarán según el estilo del Index Medicus. La lista se puede obtener en el sitio Web: <http://www.nlm.nih.gov>.
- La estructura interna de cada referencia debe ajustarse a las Normas de Vancouver vigentes: <http://www.metodo.uab.es/enlaces/>
- Abstenerse de colocar referencias que no se hayan consultado.
- En el caso de un artículo en un idioma distinto al inglés, la NLM (National Library of Medicine) traduce los títulos al inglés entre corchetes y especifica el idioma original abreviado.
- En caso de que se haya tomado una referencia de otra u otras publicación(es), se debe señalar a la fuente original, a menos de que se trate de una referencia histórica o que la misma se encuentre escrita en un idioma de uso poco accesible en Venezuela. (Vague 1956. Citado en: ...)

## Normas y ejemplos de referencias:

### Autores

Colocar: El (los) Apellido (s) seguido(s) de la inicial del primer nombre. Los autores deben estar separados mediante una coma y solo se coloca un punto luego del último autor. Indicar sólo los seis primeros autores, si son más de seis después del sexto autor colocar: et al.

### Título del trabajo

Debe colocarse completo, en el idioma original, nunca entre comillas sin modificar palabra alguna.

### Artículo de Revista:

- Colocar el nombre abreviado de la Revista según: los Archivos del International Standard Serial
- Los datos de la revista citada deberán estar dispuestos en el siguiente orden: título abreviado, seguido del (sin punto) año en el que fue publicado, punto y coma, volumen, número de la revista entre paréntesis (opcional) seguido de dos puntos, números de páginas del artículo (utilizar números completos por Ej. 270-278, en lugar de 270-8. Si se trata de las páginas de un suplemento, los números inicial y final de las páginas deben ir precedidos de la letra S mayúscula Ej. de artículo de revista: Nweihed L, Moreno L, Martín A. Influencia de los padres en la prescripción de antibióticos hecha por los pediatras. Arch Venez Puer Ped 2004; 65:21-27.

### Libros:

- Colocar autores, luego título del libro, edición, casa editorial, ciudad y año de publicación, sin colocar punto entre ambos. Al final el número de páginas del libro, seguido de p.
- Sólo se coloca el país cuando la ciudad no sea una capital. Por ejemplo, si se trata de Madrid, no hace falta colocar España; por el contrario si fuese Valencia: colocar Valencia, España. Cuando se trate de una ciudad de los Estados Unidos de América, esta debe ser seguida por el estado correspondiente (Ej. Ann Arbor, MI). El nombre de la ciudad debe estar en el mismo idioma del resto del texto.



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Si está en inglés, debe colocarse en este mismo idioma (ejemplo: Geneva y no Ginebra en español).

Ej. de libros

Izaguirre-Espinoza I, Macías-Tomei C, Castañeda-Gómez M, Méndez Castellano H. Atlas de Maduración Ósea del Venezolano. Primera edición. Edit. Intenso Offset. Caracas 2003, 237p.

## Capítulos de un libro:

- Primero colocar el o los autores del capítulo seguido por el título del mismo, punto y seguido de En o In: iniciales seguida de puntos y el apellido del editor o editores, colocar (editor(s)). A continuación los datos del libro, al final pp. y las páginas que abarcó el capítulo (Por ej. pp. 67-98).

Ej. de capítulo de un libro

Baley JE, Goldfarb J. Infecciones Neonatales. En: M.H. Klaus, A.A. Fanaroff, (editores). Cuidados del Recién nacido de alto riesgo. 5ª Edición. Mc Graw-Hill Interamericana. México 2002, pp. 401-433.

## Trabajo aún no publicado:

- Autores luego título, nombre de la revista y al final seguido de punto y seguido colocar En prensa punto y seguido y el año.

Ej. de artículo no publicado

Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. En prensa. 2002.

- Para aceptar la referencia de un artículo no publicado, el autor debe enviar una constancia emitida por el Comité Editorial de la revista en relación a la aceptación del artículo para su publicación

## Material electrónico:

- Artículo de revista en Internet: Autores, seguido del título. Colocar entre corchetes serie en Internet, punto y seguido, luego entre corchetes citado día en números seguido del mes abreviado y luego el año, punto y coma entre corchetes el número de páginas aproximado, punto y seguido y finalmente colocar Disponible en: y la dirección electrónica donde se obtuvo.

Ej. de revista en Internet

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs: [serie en Internet]. [citado 12 agosto 2002]; [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

## Monografías en internet:

- Igual al anterior sustituyendo serie en Internet por monografía en Internet.

Ej. Monografía en Internet

Foley KM, Gelband H, Editors. Improving palliative care for cancer: [monografía en Internet]. [citado 9 jul 2002]. Disponible en: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

## Otras fuentes electrónicas:

- Página principal de un sitio Web: Cancer-Pain.org [homepage de página principal en Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [actualizado 16 mayo 2002; citado 9 jul 2002]. Disponible en: <http://www.cancer-pain.org/>.

- Página Web de una Organización, asociación etc.: American Medical Association [página web en Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002: [actualizado 1 ene 2002; citado 12 ago 2002]. Disponible en: <http://www.amaassn.org/ama/pub/category/1736.html>.

## Artículo presentado en congreso:

- Colocar autor, título, ciudad, seguido de dos puntos: tema libre presentado en (colocar el nombre del congreso) punto y coma mes y año.

Ej. de Artículo presentado en congreso

Gonzales D, Suarez A. Mortalidad materna en el Hospital Domingo Luciani, Caracas: Tema libre presentado en el XI Congreso Venezolano de Obstetricia y Ginecología; octubre 2011.

## Tesis y trabajos de grado:

- Colocar Autor. Título. Grado académico. Ciudad, País. Institución que otorga el grado, Año. Número de página consultada seguida de pp.

Ej. de tesis

Fernández F. Morbilidad y mortalidad por Diarrea Aguda: Estudio retrospectivo en pacientes hospitalizados del Hospital J M de Los Ríos. Tesis de Especialización. Caracas. Universidad Central de Venezuela, 1990. 48 pp.

## FOTOGRAFÍAS:

Enviar las fotografías digitalizadas en blanco y negro y a color, a una resolución de 300 DPI en formato TIFF o EPS, a un tamaño mínimo de 10 cms de ancho por la altura que obtenga la foto, o realizar un PDF a máxima calidad, en archivos apartes al archivo de Word. No insertar imágenes dentro del texto, colocarlas al final del artículo; así como las tablas y figuras cuando las hubiere.

Las fotos deben ser identificadas con la siguiente información: Figura, número y título.

Ejemplo: Figura 1. Estudio inmunohistoquímico.

(Por favor indicar en el texto la figura que corresponda).

Debido a la connotación legal que puede tener la plena identificación de una persona, especialmente su cara, deberá anexarse la autorización del representante legal. Si es imposible, el autor asumirá por escrito, ante el Comité Editorial, la responsabilidad del caso y sus consecuencias legales.

## UNIDADES:

Se usará el Sistema Internacional (SI) de unidades de medida para las unidades y abreviaturas de unidades. Ejemplos: s para segundo, min para minuto, h para hora, l para litro, m para metro, kDa para kilodaltons, 5mM en lugar de  $5 \times 10^{-3}$  M o 0,005 M, etc.

## ABREVIATURAS:

Deben evitarse las abreviaturas o usarse lo menos posible. Si se van a utilizar, deben ser definidas cuando se mencionen por primera vez. No deben aparecer abreviaturas en el título del artículo, de las tablas ni de las figuras.

## ARTÍCULO DE REVISIÓN:

El artículo de revisión facilita la actualización y revisión de un aspecto científico, realizado por especialistas en el tema:



# ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

ofrece al lector interesado una información condensada sobre un tema, realiza interpretaciones y adelanta explicaciones en tópicos médicos.

El artículo requiere de, al menos, 40 referencias con prioridad de los últimos cinco (5). En caso de que esto no sea posible, deben especificarse las razones (tópicos muy poco frecuentes o muy poco investigados previamente). El texto deberá expresar con claridad las ideas a ser desarrolladas, y tratará de transmitir un mensaje útil para la comprensión del tema central del artículo de revisión.

Las secciones básicas del artículo de revisión son: página inicial, resumen, (en español y en inglés), introducción, texto, referencias bibliográficas.

La estructura del texto puede variar de acuerdo al alcance del mismo. Así, por ejemplo, en una revisión descriptiva de una enfermedad, la secuencia más apropiada es: introducción, etiología, patogenia, manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio, tratamiento, prevención o pronóstico. Si se va a revisar sólo un aspecto, por ejemplo, el tratamiento de la enfermedad, el texto tendrá las siguientes secciones: introducción, tratamiento establecido, nuevas formas de tratamiento, perspectivas terapéuticas. La discusión del tema también puede plantearse de lo general a lo particular; por ejemplo, en un nuevo tratamiento, las secciones serán: introducción, efectos sistémicos del medicamento, efectos en sistemas específicos: cardiovascular, renal, neurológico y otros. El autor o los autores de un artículo de revisión deben plasmar su interpretación crítica de los resultados de la revisión bibliográfica con claridad y precisión, y dejar siempre la inquietud sobre aquellos tópicos del tema que requieren una mayor o más profunda investigación.

La extensión de los artículos de revisión no debe ser mayor de 6000 palabras, excluyendo las referencias.

## CASO CLÍNICO:

El objetivo del reporte de un caso clínico es realizar una contribución al conocimiento médico, presentando aspectos nuevos o instructivos sobre una enfermedad determinada. Los casos clínicos considerados usualmente para un informe son aquellos que cumplen alguna o varias de las siguientes condiciones:

- Están relacionados con una enfermedad nueva o poco frecuente.
- Muestran alguna aplicación clínica importante.
- Ayudan a aclarar la patogénesis del síndrome o de la enfermedad.
- Muestran una relación no descrita previamente entre dos enfermedades.
- Describen una complicación de algún tratamiento o fármaco.
- Dan ejemplo de un enfoque práctico o novedoso para el diagnóstico y el manejo de una enfermedad.
- Representan aspectos psicosociales esenciales en el enfoque, manejo, o prevención del problema o enfermedad.

Algunos casos clínicos son ilustrativos de síndromes comunes, los cuales no son todavía muy reconocidos por el médico o el profesional de salud; pueden ilustrar también algún síndrome de baja prevalencia pero de gran importancia, o pueden emplearse para la enseñanza de alguna área de la medicina o de la salud.

Las secciones básicas del reporte del caso clínico son: resumen (en español e inglés), introducción, presentación del caso, discusión y referencias.

El resumen debe ser corto, concreto, fácil de leer (entre 100 y 150 palabras). Debe describir los aspectos sobresalientes del caso y por qué amerita ser publicado. La introducción da una idea específica al lector del tópico que representa el caso clínico y sustenta con argumentos (epidemiológicos o clínicos) el por qué se publica, su justificación clínica o por sus implicaciones para la salud pública.

La presentación del caso es la descripción cronológica de la enfermedad y la evolución del paciente. Ello incluye la sintomatología, la historia clínica relevante, los resultados de exámenes o pruebas diagnósticas, el tratamiento y la evolución. Si se utilizan pruebas de laboratorio poco usuales se deben incluir los valores normales entre paréntesis. Si se mencionan medicamentos se debe usar el nombre genérico y las dosis utilizadas.

En la discusión se hace un recuento de los hallazgos principales del caso clínico, se destacan sus particularidades o contrastes. Se debe sustentar el diagnóstico obtenido por el autor con evidencia clínica y de laboratorio, y las limitaciones de estas evidencias. Se debe discutir cómo se hizo el diagnóstico diferencial y si otros diagnósticos fueron descartados adecuadamente. El caso se compara con otros reportes de la literatura, sus semejanzas y sus diferencias. Aquí está implícita una revisión crítica de la literatura sobre otros casos informados. Se mencionan las implicaciones clínicas o sociales del caso o problema presentado. Generalmente hay al menos una conclusión, donde se resalta alguna aplicación o mensaje claro relacionado con el caso. No se deben hacer generalizaciones basadas en el caso o casos descritos.

La extensión de los reportes de casos clínicos no debe ser mayor de 2000 palabras, excluyendo las referencias.

## CARTAS AL EDITOR:

El Comité de Redacción, recibe cartas de lectores que quieran expresar su opinión sobre trabajos publicados. Estas deben tener una extensión máxima de dos cuartillas (500 palabras) y deben acompañarse de las referencias bibliográficas que fundamenten sus opiniones. Serán enviadas a los autores de los trabajos y publicadas ambas según decisión del Comité Editorial.

## GUÍAS DE MANEJO CLÍNICO

Las Guías de Manejo Clínico son un conjunto de instrucciones, directrices o recomendaciones, desarrolladas de forma sistemática, cuyo propósito es ayudar al personal de salud y a los pacientes a tomar decisiones sobre la modalidad de asistencia médica más apropiada y actualizada en presencia de cuadros clínicos específicos.

Estas guías pueden obtenerse a partir de las conclusiones de los consensos convocados periódicamente por la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría, en los cuales participan expertos en el tema a considerar. También pueden ser el resultado de revisiones realizadas por uno ó más autores en relación a distintos temas de interés pediátrico. En ambos casos, el formato exigido para su publicación es el de un trabajo de revisión, por lo cual se recomienda seguir las normas especificadas en la sección correspondiente.

## DISCURSO DÍA DEL PEDIATRA 2015

- Dr. Armando Arias expresidente y demás miembros de la JDC saliente
- Dra. Gladys Perozo de Ruggeri, epónimo del sexagésimo segundo Congreso Venezolano de Puericultura y Pediatra.
- Dra. Enriqueta Sileo, Sra. Lourdes Itriago de Gago, ganadoras de las ordenes al mérito Dr. Gustavo H Machado y Orden Dra. Lya Imber de Coronil, respectivamente.
- Señores Doctores expresidentes de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría, miembros del Consejo de Asesores
- Dr. Leopoldo Briceño-Iragorri, secretario permanente de la Academia Nacional de Medicina y Dr. Rafael Muci Mendoza, Ex Presidente de la Academia Nacional de Medicina
- Dra. Luisa del Moral Noguera, Presidente de la Sociedad Venezolana de Neurología
- Dra. Ligia Acosta, representante de la sociedad Venezolana de ORL
- Señores presidentes y representantes de sociedades científicas amigas
- Colegas pediatras, amigos, señoras y señores

Muy buenos días, sean todos ustedes bienvenidos a este día especial

Una vez más y de acuerdo a la tradición desde 1989 instaurada por la junta directiva presidida por el Dr. Marco Tulio Torres Vera nos congregamos el Día del Pediatra con la finalidad de reconocer la excelencia de los pediatras y de las mujeres que han dedicado su vida a la atención de los niños y proceder a la transición democrática de la junta directiva de nuestra querida Sociedad.

Queremos agradecer a todos ustedes su apoyo y presencia masiva hoy acá, lo cual nos satisface ya que es un apoyo manifiesto, el cual es necesario para poder cumplir con las metas que nos hemos propuesto para reimpulsar a nuestra sociedad en el camino a la excelencia.

A los compañeros de la Junta Directiva saliente, les reconocemos su esfuerzo y dedicación durante estos últimos 4 años para con la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría, les reiteramos nuestros sentimientos de amistad

A los miembros de la Comisión Científica saliente, su colaboración y amistad fue invaluable y así mismo esperamos de la nueva comisión todo el apoyo, ya que ustedes son la columna vertebral de nuestro magno evento. Cuenten con nosotros para implementar los cambios que hemos dejado

programados y los que ustedes a bien tengan plantear.

Contaremos con un Consejo Nacional de lujo, con el cual trabajaremos en equipo, tengan la seguridad que siempre estaremos dispuestos para tenderles la mano en beneficio de las actividades que programen.

A los amigos de la industria farmacéutica, siempre éticamente solidarios, que con su asistencia a este evento consolidan los lazos de amistad con la sociedad, muchas gracias.

A la Sra. Otilia Ocque y al personal de Congrex Venezuela, agradecidos con el trabajo de siempre y por su amistad.

Esta nueva Junta, en la cual me acompañan amigos y compañeros que ya han ejercido cargos en la directiva central como María Eugenia Mondolfi Gudat, María José Castro García, María Cristina Millán de Espinasa y Dolores Pérez Abad y dos nuevos compañeros que en su momento se desempeñaron brillantemente como presidentes de las filiales Sucre y Trujillo, Ruth Meneses de Montes y Rafael Santiago Peña. A todos les agradezco el haber aceptado la invitación a formar parte de este equipo, en momentos tan aciagos que se viven en el país, lo cual constituye todo un reto para nosotros, lo que sabíamos, pero decidimos que lo afrontaríamos con la entereza y fortaleza que tanta falta hace en Venezuela.

Si bien es cierto que la situación social, política y de salud del país, está en condiciones críticas, no podemos ni debemos esperar por falsos mesías ni salvadores de la patria, así como tampoco a que caiga el maná del cielo. Sólo la unión como pueblo sin discriminación de ningún tipo ha hecho que los países que llamamos desarrollados hayan podido salir del foso en el cual los sumergieron las guerras, y los desastres; motivo por el cual les invito a luchar sin descansar, desde nuestros puestos de trabajo, para lograr una distribución más justa y equitativa de los presupuestos de nuestros maltrechos hospitales, y que seamos tratados en igualdad de condiciones con una remuneración acorde al trabajo que realizamos todos los miembros del equipo de salud. Para eso debemos presionar por la renovación de la Federación Médica Venezolana y de los Colegios de Médicos, entes responsables legalmente de luchar por este tipo de reivindicaciones y desde nuestra tribuna haremos la presión necesaria en unión de otras sociedades para impulsar estos cambios necesarios.

Los hombres y pueblos en decadencia viven acordándose de donde vienen; los hombres geniales y pueblos fuertes solo necesitan saber a dónde van. Por lo tanto aún tenemos, tal vez, la oportunidad de escoger si viviremos recordando glo-

rias pasadas, algunas inventadas o tergiversadas o decidir a donde vamos como sociedad y como país. No miremos tanto hacia atrás, es el futuro de Venezuela el que tenemos en nuestras manos.

Decía el sabio Pastor Oropeza, y cito: “El dolor del pueblo, el mejoramiento de nuestras masas, no contaban en los principios de gobierno de los mandones de turno. Se pensaba únicamente en el provecho personal, en satisfacer apetitos, en la obra de oropel, engaño para el pueblo y propicia a la exportación” fin de la cita.

Nunca más que ahora se mantiene la vigencia de estas sabias palabras.

El Dr. Rafael Muci Mendoza escribió recientemente y cito: “Si siembran brutalidad, brutalidad cosecharán. Los bárbaros de antaño luego de rapiñarlos quemaban los pueblos por donde pasaban; los de hogaño ante nuestros impávidos ojos, están incinerando el resto de las instituciones que suponían progreso y nos colocaban a la par de los países del primer mundo. Tendrán el juicio de la historia y el de todos los venezolanos, y algún día tendrán que pagar por su maldad”. Fin de la cita.

Tengan la certeza que esta directiva no se quedará callada ante los atropellos que pretendan hacer en contra de nuestras niñas, niños y adolescentes. En nosotros, ellos y ustedes, nuestros afiliados, siempre tendrán una voz que se hará escuchar, aunque estos pseudogobernantes, sufren de sordera y ceguera selectiva.

Desde nuestra elección como Junta Directiva en octubre 2014, hemos empezado a trabajar en los programas, modificaciones y ajustes que empezaremos a ejecutar desde el día de

hoy para ir adaptando a la Sociedad a los nuevos tiempos y realidades económicas propias y del país.

Implementaremos un programa de austeridad y ejecutaremos el presupuesto anual con sentido de escasez, iniciaremos los sábados culturales, tomando en consideración que las noches en la ciudad capital se han tornado más y más peligrosas, así mismo hemos programado una serie de talleres y cursos a ser dictados en la sede de nuestra sociedad, ante el déficit de este tipo de eventos en la región capital.

Desde ya hemos implementado cambios en el programa del Congreso Nacional tanto en el formato web, y en el contenido en sí, tratando de hacerlo más interactivo con los asistentes. Refaccionaremos la sede de la sociedad para adecuarla a este nuevo período, reestructuraremos y reimpulsaremos las comisiones y capítulos, agradeciendo a todos quienes han contribuido al fortalecimiento de los mismos. Tenemos programados los primeros consensos para el primer semestre incluso en colaboración con otras sociedades amigas como la Sociedad Venezolana de Otorrinolaringología.

Como en nuestra gestión anterior contamos con vuestro apoyo para poder hacer realidad todos estos planes y proyectos y mantener a nuestra querida sociedad activa y fortalecida como siempre.

Como dijo el humorista George Burns: Un buen discurso debe tener un buen inicio y un buen final y lo más importante que ambos estén lo más cerca posible, de esta forma nos despedimos hasta nuestro próximo encuentro multitudinario en el Congreso Venezolano de Pediatría de 7 al 11 de septiembre en Maracaibo.

Buenas tardes y Feliz Día del Pediatra.

**Huniades Urbina-Medina, PhD**  
Presidente de la SVPP.2015-2017

## DISCURSO DE ACEPTACIÓN DE LA ORDEN GUSTAVO MACHADO

- Dr. Armando Arias Gómez, Expresidente de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría y demás miembros de la Junta Directiva Central, saliente.
- Dra. Gladys Perozo de Ruggiero Epónima del sexagésimo segundo Congreso Venezolano de Puericultura y Pediatría
- Dr. Huniades Urbina Medina, Sra. Lourdes Itriago, galardonados con las órdenes Dr. Manuel Gordón Fajardo y Dra. Lya Imber de Coronil respectivamente
- Señores Doctores expresidentes de la SVPP, miembros del Consejo de asesores.
- Dr. Leopoldo Briceño-Iragorri. Secretario permanente de la Academia Nacional de Medicina
- Dra. Luisa del Moral Noguera, Presidente de la Sociedad Venezolana de Neurología
- Dra. Ligia Acosta, representante de la Sociedad Venezolana de Otorrinolaringología.
- Señores presidentes y representantes de Sociedades Científicas amigas.
- Colegas pediatras, señoras y señores.

### Agradecimientos

Deseo agradecer a:

- Los colegas y a los compañeros que hicieron posible la postulación.
- A la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría por el honor de concederme la Orden Dr. Gustavo H. Machado, galardón que recibo con orgullo, satisfacción y además, comprometida como hija del Hospital José Manuel de Los Ríos, en virtud de los aportes del Dr. Gustavo Henrique Machado en dicha institución, al ser su primer director y establecer el paradigma que regiría la atención integral del niño, la docencia, la investigación y la participación, en instancias como el Consejo Venezolano del Niño y, junto con otros eminentes pediatras, la fundación de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría.
- Quisiera reconocer la labor de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría, especialmente en su función educativa y labor con la comunidad.
- A mi familia, por su incondicional apoyo, afecto y a Alfredo, mi compañero de tres décadas.

### Introducción

Son muchos los problemas que están aconteciendo en nuestro país. Es indudable que estamos inmersos en una cri-

sis de índole socio- económico, político y moral que repercute negativamente en todos los ámbitos de la vida cotidiana de sus habitantes y que merecen su análisis, pero no es el momento ni el sitio para su discusión.

No obstante, no puedo dejar de mencionar que actualmente existe, en nuestra querida y violentada Venezuela, un deterioro generalizado de la institucionalidad:

En el sector Salud, donde ejercemos nuestra profesión la crisis es evidente, se aprecia un colapso del sector denunciado por el gremio, cito "Mi gran preocupación es que no veo a las autoridades preocuparse por lo que está pasando en el área de la salud", en el cual señala, entre otras cosas, las carencias de insumos; indispensables para el diagnóstico y el tratamiento de numerosas afecciones, (Amadeo Leyba, La Razón, cuerpo A8, año xx, N° 1024).

Por otra parte, en los hospitales, la inseguridad descuella a sus anchas, aterroriza a nuestros médicos, especialmente a los residentes, quienes son víctimas de violencia de toda índole; inclusive amenazas de muerte. Esto hace muy difícil, peligrosa y frustrante su labor por mucha vocación que se tenga, sin embargo aun así, se mantienen firmes cumpliendo con su deber.

El poder judicial, encargado de administrar el orden social y que tiene como base la justicia y que en la práctica no funciona como debe ser. Cito" En el Poder Judicial, con leyes que lejos de subsanar el problema de fondo, acrecientan la represión y no la prevención, en consecuencia, tenemos un contingente de jóvenes formándose en una sociedad negligente, indulgente y corrompida, para formar parte del "ciclo delictivo" (A. Matos. La Razón 15/01/2015).

Y qué decir del sistema educativo, con carencias de toda índole, con diferencias cualitativas entre el sector público y privado. El analfabetismo, la deserción y la calidad de la preparación, atentan contra el desarrollo y progreso del país

Existen 132.550 analfabetas en el grupo entre 6 y 18 años de edad, 91.113 entre 19 a 25 años, y 912.245 de 26 años y más. En el grupo de edades de 7 y 12 años de edad, 138.488 están sin escolarización (Instituto Nacional de Estadística, censo 2011)

El Dr. Gustavo Henrique Machado, en 1950 presentó, en la Academia Nacional de Medicina, para su incorporación como individuo de Número, sillón IX, el trabajo intitulado: Los "Factores Sociales como Causa de Mortalidad y Abandono Infantil", 65 años después, podríamos usar el título: "Determinantes sociales de la salud en los niños y adolescentes", el cual tiene que ver con las circunstancias en que

las personas nacen, crecen, viven, trabajan y envejecen.

En el contexto actual surgen algunas interrogantes y reflexiones en torno a esa definición:

¿Cómo nacen? Si son de madres adolescentes, con embarazos no planificados ni deseados, especialmente en las menores de 15 años de edad, cuya causa, en la mayoría de las veces, asociado al abuso sexual.

¿Cómo crecen? Amenazados por la epidemia de la malnutrición, por una parte, la obesidad, la cual prepara el lecho para las enfermedades no transmisibles, Por el otro lado, y más pronto que tarde, el repunte de la temible desnutrición.

¿Cómo viven? La mayoría, en una sociedad hostil, violenta, amenazante, sin libertad, con rabia, odio, frustración, sin oportunidades para vivir dignamente..

¿Cómo trabajan? Depende de sus competencias, si es que tuvo la oportunidad para estudiar y prepararse para adquirir las y además acceder al mercado laboral.

¿Cómo envejecen? Muchos adolescentes no tienen el chance de envejecer, ni siquiera llegar a ser un adulto joven, su curso de vida se truncó por una mala jugada del momento que alteró el orden natural del transcurrir por la vida, en el cual los padres entierran a sus hijos en vez de éstos, llorar a sus padres porque ya no están.

A pesar de ser un día de júbilo por la celebración del Día del Pediatra, quisiera invitarlos a que reflexionemos acerca de dos aspectos que nos llama la atención, nos preocupa y de los cuales debemos ocuparnos:

**1.-Hechos violentos** en los cuales la edad del victimario es cada vez menor, 12 y 13 años y estén figurando como protagonistas en titulares de la prensa nacional, con sucesos, habitualmente, cometidos por jóvenes de mayor edad.

Algunos hechos reseñados por la prensa:

“Adolescente 13 años de edad planificó muerte de su madrastra y la enterró frente a la batea en el patio de su casa (www. Press-report.co.ve)”

“Apresan a adolescente de 14 años, por muerte, a machetazos, de líder de consejo comunal” (El Nacional 02.11.2014. pág 9)

A la vez, los adolescentes pueden ser víctimas de sus padres o de extraños, y reseñados en la prensa: cito, “Madre mató a golpes a su hija de 12 años, cuando llegó a la casa se percató que su hija estaba enferma, tenía problemas digestivos y había vomitado. (EL UNIVERSAL jueves 15 de enero de 2015 Caracas)”. ¿Acaso la madre sospechaba que estuviese embarazada?

“Adolescente de 12 años fue detenido en Táchira por tener un escopetín dentro de su morral, (bandas delincuenciales usan estudiantes para trasladar armas de fuego. Noticias 24. 04/12/2014.)

Se percibe en los casos expuestos como adolescentes que son víctimas y victimarios, probablemente abandonados, sometidos, utilizados por adultos o bandas delincuenciales, asumen comportamientos de riesgo, viven en la pobreza.

Muchos niños viven y crecen viendo tantos muertos,

tanta violencia en todas sus formas. Tienen hogares inestables con disfunción familiar o simplemente su cobija es la calle. Observación de valores y antivalores, ostentación de bienes obtenidos sin el esfuerzo del trabajo, especialmente en los barrios pasa a ser algo cotidiano y banal, es parte del “paisaje” de los adolescentes. A esto se añade, que biológicamente su cerebro está en proceso de maduración y no le permite un balance adecuado entre sus emociones, el análisis y la toma de decisiones adecuadas aun para preservar su vida, se opone al encierro y disfrutar las vivencias propias de la adolescencia. Los padres por otra parte, aterrados con lo que le pueda suceder a su adolescente e inclusive visualiza como se le escapa la vida. Esto hace que las relaciones entre hijos y padres se tornen difíciles. Es así como se establece un ciclo perverso en el cual tanto el adolescente como sus padres son víctimas de las circunstancias.

## **2.-Embarazo en adolescentes.**

Hechos: es un problema de salud pública. Es noticia en los diversos medios de comunicación, también objeto de campañas publicitarias para alertar sobre el embarazo precoz (“Vitrina de la vergüenza”, Fundana, 2014)

### **Cifras**

Venezuela tiene las cifras de embarazo en adolescentes más altas de la región (Sur América),

En 1993, las cifras sobre fecundidad en Venezuela de la Oficina Central de Estadística e Informática (OCEI) reseñaban 524.387 nacimientos registrados ese año, 100.118 (19%) importante un dato: de estas jóvenes madres, 3.866 no alcanzaban los 15 años.

En el año 2010 para un total de partos generales ocurrieron 591.303 nacimientos, 130.888 fueron de adolescentes entre 10 y 19 años de edad (22,1%), de los cuales, 123.110 (94.05%) entre 15 y 19 años de edad y 7.778 de (5.95%) fue en adolescentes entre 10 y 14 años de edad, Instituto Nacional de Estadística (INE, 2010).

Es decir, en 17 años transcurridos (1993-2010), el número de niños nacidos de madres menores de 15 años se duplicó.

¿En cuatro años que habrá pasado?, la respuesta parece obvia, ¡Probablemente han aumentado!

### **Vulnerabilidad**

Si bien es cierto que las causas del embarazo precoz son múltiples y complejas, quisiera llamar la atención sobre las adolescentes entre 10 y 14 años de edad cuyo embarazo, generalmente es producto de abuso sexual. Los pediatras debemos recordar que un porcentaje de nuestras niñas, tienen un patrón de maduración temprana, en consecuencia, pueden pisar la escalera de maduración sexual, que la conducen a la pubertad alrededor de los 8 años de edad y que a los 10 años presentan su primera menstruación.

### **Pobreza/Desigualdad de oportunidades/Desarrollo país**

Estudiosos del tema señalan al embarazo precoz como generador y perpetuador del ciclo vicioso de la pobreza, en consecuencia, tanto la madre como su hijo tendrán menos

oportunidades al no contar con las capacidades o competencias para afrontar las exigencias del mercado laboral, especialmente cuando ocurre la deserción escolar (70% de las madres adolescentes no estudia ni trabaja, Ministerio de Salud, 2001). La posibilidad de ser madre se incrementa de 3 a 4 veces si la adolescente ha cursado apenas la escuela básica (Anitza Freitez, 2013).

La maternidad temprana conspira abiertamente con el logro de la mayoría de las metas del Milenio establecidas para el 2015. (Sileo, E. Congreso Nacional de Pediatría, 2011)

Una vez presentados estos argumentos respecto a la violencia protagonizada por menores de 15 años y el aumento de embarazo en adolescentes, cabe preguntarse, ¿Existe una relación entre ambas? La respuesta, es tal vez..., pero tengo, al igual que muchos de ustedes, la terrible sospecha que sea así, pero también albergo la esperanza y la certidumbre que invertir en los niños y adolescentes, especialmente en su educación es parte de la solución del problema.

Un ejemplo de empoderamiento es Malala Yusafzai, (Islamabad, 10 de octubre. AFP) - La paquistaní Malala

Yusafzai, galardonada a los 17 años con el Premio Nobel de la Paz 2014, es una defensora del derecho a la educación de las mujeres propulsada a símbolo mundial de la lucha contra el extremismo tras sobrevivir milagrosamente a un atentado de los talibanes, abogó por la paz y la educación de los niños, pidiendo a los dirigentes mundiales que “envíen libros, no armas” a los países pobres.

Recordemos que no solo somos Pediatras formados para curar sino además. Puericultores para cuidar y prevenir.

No debemos permitir que la violencia nos acorrale. Cito “La violencia es una enfermedad contagiosa. Puede contagiar el alma, el pensamiento y la ética de toda una sociedad.”(S.S. Alejandro Moreno)

El gran desafío es que nuestros niños, niñas y adolescentes tengan acceso a una educación de calidad, que adquieran las competencias y el empoderamiento que permitan desarrollar todo su potencial humano, haciéndolos autónomos, libres y poder vivir en libertad. Seamos parte de ese desafío.

A cada uno de Ustedes, mil gracias por estar aquí y ser parte de la solución.

**Enriqueta Sileo**

## RELACIÓN CIRCUNFERENCIA DE CINTURA/TALLA: PREDICTOR DE INSULINO-RESISTENCIA Y RIESGO CARDIOMETABOLICO AGRUPADO EN ADOLESCENTES

Nelina Ruiz (1,2), Airam Rangel (2), Carla Rodríguez (2),  
Dra. Lisette Rodríguez (2), Valeria Rodríguez (2), Prof. Indira Varela (2).

Recibido: 7/1/2015  
Aceptado 15/3/2015

### RESUMEN

**Introducción:** la literatura reciente muestra las ventajas del empleo de la relación circunferencia de cintura/talla (CC/T), pero existe poca información sobre la aplicación de este indicador en la detección de factores de riesgo cardiometabólico (RCM) en adolescentes venezolanos. **Objetivo:** asociar el aumento de CC/T a la presencia de insulino-resistencia (RI) y agrupamiento de factores de RCM y evaluar su capacidad para predecir éstos en adolescentes. **Métodos:** estudio transversal de 96 adolescentes (12-17 años) de la ciudad de Valencia, Venezuela, en los que se midió peso, talla, circunferencia de cintura (CC), presión arterial, estado de maduración sexual, glucosa, colesterol total (CT), triglicéridos (TGL), HDLc e insulina. Se calculó índice de masa corporal (IMC), CC/T, índice HOMA-IR y puntaje de RCM agrupado; se estableció presencia de síndrome metabólico (SM). **Resultados:** Después de ajustar por edad, sexo y estado de maduración sexual, los adolescentes con  $CC/T \geq 0,5$  mostraron valores promedios de CT, TGL, relación CT/HDLc, insulinemia, índice HOMA-IR y puntaje de RCM agrupado significativamente más elevados respecto de los jóvenes con  $CC/T < 0,5$ . La elevación del CC/T predijo significativamente la presencia de RI, SM y RCM agrupado elevado. La capacidad de CC/T para predecir SM y RCM agrupado elevado fue similar a la mostrada por el IMC, puntaje Z del IMC y CC. **Conclusiones:** la relación CC/T predijo la presencia de insulino-resistencia y agrupamiento de factores de RCM en adolescentes, independientemente de la edad, sexo y estado de maduración sexual, validando su empleo en atención primaria para la detección de adolescentes en alto riesgo.

**Palabras Clave:** circunferencia abdominal, resistencia a la insulina, síndrome X metabólico, adolescente, maduración sexual.

### Waist to height index: predictor of insulin resistance and clustered cardiometabolic risk in adolescents

### SUMMARY

**Introduction:** Recent literature shows the advantages of the employment of the waist to height ratio (WHTR), but there exists very little information about the application of this anthropometric indicator for the detection of cardiometabolic risk (CMR) factors in Venezuelan adolescents. **Objective:** to associate the increase of the WHTR with the presence of insulin resistance and clustering of CMR factors and to evaluate its ability to predict these alterations in adolescents. **Methods:** This was a cross-sectional design study. Weight, height, waist circumference (WC), blood pressure, state of sexual maturation, glucose, total cholesterol (TC), triglycerides (TGL), HDL cholesterol and insulin were assessed in 96 adolescents (aged 12-17 years) from Valencia, Venezuela. Body mass index (BMI), WHTR, HOMA-IR index and clustered CMR score were calculated; the presence of metabolic syndrome was established. **Results:** After adjust for age, sex and the state of sexual maturation, the adolescents with  $WHTR \geq 0,5$  had significantly higher TC, TGL, total-to-HDL cholesterol ratio, insulin, HOMA-IR index and clustered CMR score compared with  $WHTR < 0,5$ . The elevation of the WHTR predicted significantly insulin resistance, metabolic syndrome and high clustered CMR. The ability of WHTR to predict metabolic syndrome and high clustered CMR was similar to that shown by the BMI, BMI Z-score and WC. **Conclusions:** the WHTR predicted the presence of insulin resistance and clustering of CMR factors in adolescents, independently of the age, sex and the state of sexual maturation, validating its employment in primary health care for detection the adolescents in high risk.

**Key words:** waist-height ratio, waist circumference, insulin resistance, metabolic syndrome X, adolescent, sexual development.

### INTRODUCCION

Los cambios físicos y psicológicos experimentados por los adolescentes pueden facilitar la instalación de factores de riesgo cardiometabólico durante la adolescencia y/o el afianzamiento de aquellos adquiridos desde la infancia. La exposición simultánea a varios factores de riesgo cardiometabólico (RCM) tiene un efecto multiplicador más que aditivo, acelerando la evolución de los procesos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de la diabetes y la aterosclerosis (1). La agrupación de ciertos factores de RCM define el síndrome metabólico (SM) (2).

Un meta-análisis de estudios transversales y prospectivos en adultos ha concluido que la capacidad de la relación circunferencia de cintura/talla (CC/T) podría ser superior para la detección de diversos factores de RCM, respecto del índice de masa corporal (IMC) (3). A diferencia de la circunferencia de cintura y el IMC, la relación CC/T no requiere ubicarse en distribuciones percentilares específicas para sexo y edad; adicionalmente tiene el mismo punto de corte para niños y adultos (4), lo cual facilita su interpretación por parte de clínicos y pacientes. Por el momento, la información sobre el poder predictivo de CC/T para el agrupamiento de factores de riesgo en adolescentes venezolanos no es amplia, sin embargo, Freedman y cols. (5) demostraron que la capacidad de CC/T para predecir el agrupamiento de seis factores de riesgo evaluados en el Estudio de Bogalusa fue similar a la del IMC. Asimismo, Khoury y cols. (6) encontraron que el aumento de CC/T se asoció significativamente con la frecuencia de SM en niños y adolescentes estadounidenses.

- (1) Instituto de Investigaciones en Nutrición (INVENUT), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Venezuela.
- (2) Departamento de Morfofisiopatología de la Escuela de Bioanálisis, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Venezuela.

Autor corresponsal: Nelina Ruiz. Teléfono: +58 [241] 8426674.  
E-mail: nelinaruiz@yahoo.com

En Venezuela para el año 2012, las enfermedades del corazón, las enfermedades cerebrovasculares y la diabetes representaron la primera, tercera y quinta causa de muerte, respectivamente (7). Tal situación obliga a evaluar la capacidad de diferentes indicadores para identificar los individuos que en las primeras dos décadas de su vida se encuentran en alto RCM y deben ser abordados prioritariamente por los profesionales de la salud. El objetivo de este estudio fue, por tanto, asociar el aumento de la relación CC/T a la presencia de resistencia a la insulina y agrupamiento de factores de RCM así como evaluar su capacidad para predecir éstos en un grupo de adolescentes de la ciudad de Valencia, Venezuela.

## METODOLOGIA

### Población, muestra y recolección de datos

Se trató de un estudio de campo descriptivo y correlacional, de corte transversal y diseño no experimental, en el que se aplicó muestreo no probabilístico e intencional.

La población estuvo constituida por 297 adolescentes de ambos sexos con edades comprendidas entre 12 y 17 años que asistieron a una unidad educativa ubicada en el Municipio Valencia, Estado Carabobo, Venezuela, durante el periodo escolar 2012-2013. Se cumplieron todos los acuerdos de la Declaración de Helsinki. La dirección de la institución conoció y aprobó la realización de la investigación. Los objetivos y protocolo del estudio se explicaron suficientemente a los jóvenes y sus representantes, solicitándose consentimiento informado firmado. Ciento un adolescentes aceptaron participar y se sometieron a la evaluación prevista, quedando constituida la muestra por 96 adolescentes. Los criterios de exclusión aplicados fueron: diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial no controlada, cáncer, diabetes mellitus, disfunción tubular renal, insuficiencia renal o hepática, enfermedades neurológicas, autoinmunes o inflamatorias crónicas, enfermedad tiroidea o suprarrenal, cirugía o trauma mayor reciente, intoxicación por plomo, bajo régimen de pérdida de peso o tratamiento con insulina o corticoides.

Mediante encuesta se obtuvieron datos personales, antecedentes personales y familiares en primer grado de consanguinidad de hipertensión arterial (HTA), enfermedad cardíaca isquémica (ECI), accidente cerebrovascular (ACV), diabetes mellitus (DM), antecedente de padre o madre del adolescente con infarto de miocardio antes de los 55 años de edad, otros antecedentes médicos personales y medicamentos consumidos.

Medidas antropométricas, toma de presión arterial y evaluación de la maduración sexual

Se determinó el peso y la talla con una balanza (Health o Meter) previamente calibrada (precisión= 0,1g y 0,1cm respectivamente), colocando al adolescente de pie, con la cabeza en plano de Frankfort y con los hombros relajados para evitar lordosis (8). Para realizar ambas medidas antropométricas el adolescente se mantuvo descalzo, sin medias y con el unifor-

me escolar; retirándose todo tipo de prenda accesorio (correas, pulseras, cadenas, zarcillos y cualquier adorno de cabello). Para la medición de la circunferencia de cintura (CC) se empleó una cinta métrica de igual precisión, uno de los evaluadores mantuvo la zona abdominal del adolescente libre de ropa mientras otro evaluador realizó la medición a la altura del punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca, al final de la espiración no forzada y con el sujeto en bipedestación. Aplicando el software Anthro Plus versión 1.02, desarrollado con base a la referencia de la OMS 2007 para niños y adolescentes de 5 a 19 años (9). Se obtuvo el puntaje Z (Z-score) para el IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). El puntaje Z del IMC permitió clasificar los adolescentes en: bajo peso (menos de -2 Z score), normopeso (entre -2 Z score y +1 Z score), sobrepeso (entre +1 Z score y +2 Z score) y obeso ( $> +2$  Z score) (9). Se calculó CC/T (con ambas medidas expresadas en centímetros), considerándose elevado cuando fue  $\geq 0,5$  (4).

La presión arterial se midió siguiendo las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría en el IV Reporte sobre Diagnóstico, Evaluación y Tratamiento de la Presión Arterial en Niños y Adolescentes (IV Task Force) (10). El mismo evaluador se encargó de realizar todas las mediciones de presión arterial, empleando un esfigmomanómetro anerode con un brazalette apropiado de acuerdo al diámetro del brazo.

Se estableció el estado de maduración sexual de los adolescentes estudiados a través del método de autoevaluación de su desarrollo puberal al mostrarles fotografías estandarizadas de los estadios de Tanner, que van entre el grado 1 (ausencia de desarrollo) hasta el 5 (desarrollo completo) con base al desarrollo de la mama en el caso del sexo femenino, desarrollo genital en el sexo masculino y en el desarrollo del vello púbico en ambos sexos (11, 12). Los adolescentes recibieron explicaciones sobre las características de cada etapa para que señalaran la etapa que mejor indicaba su propio desarrollo.

### Análisis Bioquímicos

Se solicitó a los adolescentes estudiados consumir una cena ligera (sin exceso de grasas) y cumplir ayuno por doce a catorce horas antes de la extracción de sangre. Por punción venosa en el pliegue del codo se extrajeron 10 mL de sangre. Mediante centrifugación se separó el suero en el cual se determinó glucosa, colesterol total (CT) y triglicéridos (TGL) mediante métodos enzimáticos-colorimétricos; el colesterol unido a HDL (HDLc) se midió previa precipitación con reactivo de fosfotungstato. Se calculó la relación de riesgo cardiovascular CT/HDLc.

La determinación de insulina se realizó mediante un inmunoensayo enzimático de fase sólida basado en la técnica de sándwich directo, utilizando un kit comercial (DRG® International) cuyos coeficientes de variación intraensayo e interensayo son de 3,4% y 3,0%, respectivamente. A los fines de establecer resistencia a la insulina (RI) se calculó el índice HOMA-IR (homeostasis model assessment insulin resistance):  $\text{insulinemia } (\mu\text{U}/\text{mL}) \times \text{glicemia en ayunas } (\text{mmol}/\text{L}) / 22,5$  (13). El índice HOMA-IR se categorizó de acuerdo al

sexo y estadio de maduración puberal, considerándose elevado cuando se encontró por encima o igual al P90 informado por Barja y cols. (14).

**Síndrome metabólico y puntaje de RCM agrupado**

Para establecer la presencia de SM se aplicaron los criterios de Cook y cols. (2). Se estableció el componente de obesidad abdominal del SM empleando la referencia de CC para adolescentes del Estado Lara (15), mientras que para la elevación de la presión arterial se consideró la adaptación del IV Task Force presentada por Rodríguez y cols. (16) para niños, niñas y adolescentes venezolanos.

Adicionalmente se obtuvo un puntaje de RCM agrupado (PRCMA), para lo que se calcularon por separado puntajes Z individuales ((valor-media)/desviación estándar) por edad y sexo, de los siguientes factores: presión arterial sistólica, triglicéridos, relación CT/HDLc, índice HOMA-IR e IMC. Se sumaron los puntajes Z individuales para obtener el PRCMA; valores bajos del puntaje fueron indicativos de un mejor perfil de RCM. Todos aquellos adolescentes cuyo PRCMA fue igual o mayor a una desviación estándar de la media del puntaje para edad y sexo fueron categorizados en “elevado RCM agrupado”. Este método ha sido aplicado previamente por otros autores (17, 18).

**Análisis Estadísticos**

Se calcularon estadísticos descriptivos de tendencia central y de dispersión para las variables continuas así como frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas. Se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov para conocer si las variables siguieron la distribución normal. La prueba t-student o la U de Mann-Whitney, según el caso, permitió comparar los indicadores antropométricos y bioquímicos evaluados según sexo. El análisis multivariado de covarianza (MANCOVA), ajustado por edad, sexo y estado de maduración sexual, permitió comparar el nivel de los indicadores evaluados y del PRCMA entre los participantes con y sin  $CC/T \geq 0,5$ . Se empleó el análisis de regresión logística para calcular la razón de posibilidades (odd ratio) para IR, SM y elevado RCMa cuando  $CC/T$  fue  $\geq 0,5$ , ajustando por edad, sexo y estado de maduración sexual. Se obtuvieron curvas ROC (receiver operating characteristic curve) de  $CC/T$  para la detección de IR, SM y elevado RCMa y se calculó el área bajo la curva (ABC) y su intervalo de confianza al 95% usando un método no paramétrico; adicionalmente, aplicando el método de Hanley y McNeil, se calcularon los valores de p para comparar la ABC de  $CC/T$  con las obtenidas con los otros indicadores antropométricos obtenidos (IMC, puntaje Z del IMC y CC).

Tabla 1. Características descriptivas de la muestra total y según sexo.

Variable	Grupo Total	Masculino	Femenino
	(n=96)	(n=27)	(n=69)
Edad (años)	14,5±1,4	14,4±1,4	14,5±1,4
Peso (kg)	57,4±14,5	62,4±14,3*	55,4±14,2
Talla (cm)	160±8,8	167±9,0**	157±7,1
IMC (kg/m2)	22,3±4,6	22,2±4,4	22,4±4,7
Puntaje Z del IMC	0,48±1,30	0,56±1,40	0,45±1,27
CC (cm)	72,4±11,6	72,7±11,1	71,5±11,8
Relación CC/T	0,45±0,07	0,45±0,07	0,46±0,07
PAS (mm Hg)	105,9±10,5	111,1±10,1*	103,9±10,0
PAD (mm Hg)	64,7±7,4	63,7±7,5	65,1±7,4
Glicemia (mg/dL)	85,3±6,0	86,8±5,7	84,8±6,0
CT (mg/dL)	140,6±29,4	135,0±31,2	142,8±28,5
HDLc (mg/dL)	33,1±6,2	32,3±5,5	33,4±6,4
TGL (mg/dL)	67,7±35,2	60,1±35,0	70,4±35,2
Relación CT/HDLc	4,3±1,0	4,2±0,8	4,4±1,0
Insulina (mUI/mL)	12,4±5,6	11,7±6,0	12,7±5,5
Indice HOMA-IR	2,6±1,2	2,5±1,3	2,7±1,2
PRCMA	0,44±3,58	0,42±3,64	0,45±3,59

Resultados expresados como media aritmética±desviación estándar.

\* p<0,05 \*\* p<0,01. Prueba de t-Student o U de Mann-Whitney según el caso.

IMC: índice de masa corporal CC: circunferencia de cintura CC/T: circunferencia de cintura/talla CT: colesterol total HDLc: colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad TGL: triglicéridos HOMA-IR: homeostasis model assessment insulín resistance PRCMA: puntaje de riesgo cardiometabólico agrupado.

Tabla 2. Indicadores de riesgo cardiometabólico según elevación de la relación circunferencia de cintura/talla en adolescentes.

Indicador	Relación CC/T		F	p
	< 0,5*	$\geq 0,5^{**}$		
CC (cm)	68,1±6,8	91,3±9,0	4,26	<0,001
PAS (mm Hg)	105,0±10,4	110,6±9,8	11,53	0,057
PAD (mm Hg)	64,2±7,6	66,9±6,3	7,48	0,283
Glicemia (mg/dL)	85,7±5,8	83,4±6,5	0,21	0,237
CT (mg/dL)	136,1±25,8	160,3±36,2	5,44	0,002
HDLc (mg/dL)	33,7±6,4	30,1±4,3	0,50	0,054
TGL (mg/dL)	63,1±34,0	87,8,3±34,2	58,73	0,011
Relación CT/HDLc	4,1±0,8	5,3±1,2	9,71	<0,001
Insulina (mUI/mL)	11,4±4,7	16,7±7,1	1,47	<0,001
Indice HOMA-IR	2,4±1,0	3,5±1,5	1,13	0,001
PRCMA	-0,56±2,80	4,79±3,38	26,60	<0,001

Resultados expresados como media aritmética±desviación estándar.

\* n=78 \*\* n=18.

Análisis Multivariado de covarianza (MANCOVA), ajustado por las siguientes covariables: edad, sexo y estado de maduración sexual.

CC/T: relación circunferencia de cintura/talla CC: circunferencia de cintura CT: colesterol total HDLc: colesterol unido a la lipoproteína de alta densidad TGL: triglicéridos HOMA-IR: homeostasis model assessment insulín resistance PRCMA: puntaje de riesgo cardiometabólico agrupado.

Se consideró como nivel de significancia  $p < 0,05$ . El análisis de ROC se llevó a cabo con ayuda del programa MedCalc versión 14.10.2 para Windows; el resto de los análisis se realizaron con el programa PASW Statistics versión 18.0 para Windows.

## RESULTADOS

El grupo de 96 adolescentes evaluados mostró una edad promedio de  $14,5 \pm 1,4$  años y 59,4% ( $n=57$ ) tenía 15 o más años. La distribución por sexo mostró predominio del sexo femenino (71,9%,  $n=69$ ). La evaluación del

Tabla 3. Frecuencia y razón de posibilidades para insulino-resistencia, síndrome metabólico y elevado riesgo cardiometabólico agrupado según relación circunferencia de cintura/talla en adolescentes.

Alteración	Relación CC/T		OR (IC 95%)	p
	< 0,5* n (%)	$\geq 0,5^{**}$ n (%)		
Insulino-resistencia	3 (3,8)	5 (27,8)	18,22 (2,26-146,69)	0,006
SM	4 (5,1)	2 (22,2)	5,29 (1,18-23,66)	0,029
Elevado RCMa	5 (6,4)	10 (55,6)	18,25 (4,98-66,84)	<0,001

\* $n=78$  \*\*  $n=18$ .

Análisis de regresión logística, ajustado por las siguientes covariables: edad, sexo y estado de maduración sexual.

Porcentajes calculados con base al número total de casos en cada categoría de CC/T.

CC/T: circunferencia de cintura/talla OR: odd ratio o razón de posibilidades SM: síndrome metabólico RCMa: puntaje de riesgo cardiometabólico agrupado.

Tabla 4. Área bajo la Curva de la relación circunferencia de cintura/talla para detectar la presencia de insulino-resistencia, síndrome metabólico y elevado riesgo cardiometabólico agrupado. Comparación con otros indicadores antropométricos.

Indicador Antropométrico	ABC (IC 95%)	ES	pa	pb
Insulino-resistencia				
Relación CC/T	0,717 (0,616-0,805)	0,104	0,0358	---
IMC	0,690 (0,588-0,781)	0,0828	0,0624	---
Puntaje Z del IMC	0,779 (0,683-0,857)	0,0356	0,0007	0,3048
CC	0,703 (0,601-0,792)	0,114	0,0750	---
Síndrome Metabólico				
Relación CC/T	0,836 (0,746-0,904)	0,0440	<0,0001	---
IMC	0,875 (0,792-0,934)	0,0432	<0,0001	0,1096
Puntaje Z del IMC	0,889 (0,809-0,944)	0,0356	<0,0001	0,0482
CC	0,837 (0,748-0,905)	0,0452	<0,0001	0,9529
Elevado Riesgo Cardiometabólico Agrupado				
Relación CC/T	0,874 (0,790-0,933)	0,0429	<0,0001	---
IMC	0,913 (0,838-0,961)	0,0330	<0,0001	0,1631
Puntaje Z del IMC	0,912 (0,836-0,960)	0,0351	<0,0001	0,1809
CC	0,920 (0,847-0,966)	0,0286	<0,0001	0,0726

a Nivel de significancia para la hipótesis nula de  $ABC=0,5$ .

b Nivel de significancia para la hipótesis nula de  $ABC_{indicador}=ABCC/T$ .

ABC: área bajo la curva IC: intervalo de confianza ES: error estándar

CC/T: circunferencia de cintura/talla IMC: índice de masa corporal

CC: circunferencia de cintura.

estado de maduración sexual reveló que la mayoría de los adolescentes se ubicó en los estadios de Tanner III y IV (I= 2,1%; II= 8,3%; III= 38,5%; IV= 44,8; V= 6,3%). En la muestra total, las frecuencias de antecedente familiar de HTA, ECI, ACV, DM y enfermedad cardiovascular prematura (infarto de miocardio antes de los 55 años de edad) fueron: 30,2%, 5,2%, 1,0%, 5,2% y 2,1%, respectivamente. Los valores promedios de las variables estudiadas se muestran en la Tabla 1, evidenciándose mayor peso, talla y presión arterial sistólica entre los adolescentes masculinos. La relación CC/T no varió con la edad.

De acuerdo al puntaje Z del IMC, 4,2% mostró bajo peso, 20,8% sobrepeso y 13,5% obesidad. La frecuencia de obesidad abdominal ( $CC/T \geq 0,5$ ) fue de 18,8% ( $n=18$ ), sin diferencias significativas entre sexos (femenino: 18,8%; masculino: 18,5%). Se diagnosticó IR en ocho adolescentes (8,3%), el mismo porcentaje se detectó de SM. Quince adolescentes mostraron RCMa elevado (15,6%).

Después de ajustar por edad, sexo y estado de maduración sexual, los adolescentes con elevación de CC/T mostraron mayor PRCMa así como valores promedios de CC, CT, TGL, relación CT/HDLc, insulinemia e índice HOMA-IR significativamente más elevados respecto de los jóvenes con CC/T normal (Tabla 2). El análisis de regresión logística ajustado por edad, sexo y estado de maduración sexual demostró que la elevación de CC/T predijo significativamente la presencia de RI, SM y RCMa elevado (Tabla 3).

La Fig.1 muestra las curvas ROC de la relación CC/T para predecir la presencia de RI, SM y RCMa elevado. El ABC del CC/T y el límite inferior del intervalo de confianza de dicha área fue mayor de 0,5 para las tres alteraciones, la relación CC/T fue capaz de predecir significativamente la RI, SM y RCMa elevado al igual que lo hizo el puntaje Z del IMC (Tabla 4). El IMC y la CC no predijeron significativamente la RI. Las ABC de CC/T no difirieron significativamente al compararlas con las obtenidas del IMC, puntaje Z del IMC o CC para la presencia de RI o RCMa elevado. Solo el ABC del puntaje Z del IMC para SM fue significativamente mayor respecto del ABC de CC/T (Tabla 4).

## DISCUSION

Actualmente existe necesidad de evaluar el comportamiento de los indicadores antropométricos no tradicionales frente a los factores de

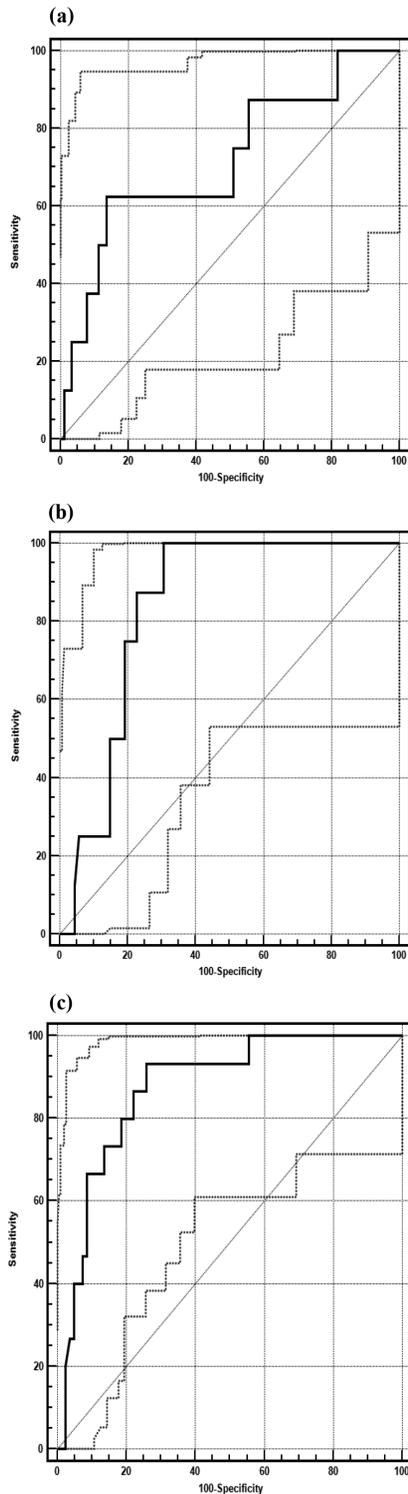


Fig 1. Curvas ROC (receiver operating characteristic curve) de la relación circunferencia de cintura/talla para detectar la presencia de (a) Insulino-resistencia, (b) Síndrome Metabólico y (c) Elevado Riesgo Cardiometabólico Agrupado.

RCM en poblaciones específicas, con el fin de establecer si representan herramientas convenientes aplicables en atención primaria al tamizaje de individuos a riesgo, especialmente de niños y adolescentes. Tal es el caso de la relación circunferencia de cintura/talla, un índice que en el Estudio norteamericano de Bogalusa demostró ser útil para detectar obesidad central y perfil de RCM adverso no solo en niños con sobrepeso/obesidad sino también en aquellos que mantuvieron su peso dentro de lo normal (19). En Venezuela, existe muy poca información sobre la relación CC/T. Pérez y cols. (20) encontraron una relación CC/T promedio que varió entre  $0,44 \pm 0,04$ ,  $0,42 \pm 0,03$  y  $0,43 \pm 0,04$  en adolescentes de 10-12, 13-15 y 16-17 años provenientes de tres ciudades venezolanas (Caracas, Valencia y Mérida), sin diferencias por edad. Por su parte, Ribeiro y cols. (21) demostraron una relación CC/T media de 0,45 en adolescentes brasileños, sin diferencias por género. Tales resultados son muy similares a los observados en el grupo de adolescentes valencianos evaluado en la presente investigación, confirmándose también que CC/T no difirió según el género, como han informado otros autores (22).

A pesar de que el presente trabajo no tuvo como objetivo principal establecer la prevalencia del exceso de peso, obesidad abdominal y alteraciones metabólicas, es importante comentar las frecuencias observadas. De acuerdo al puntaje Z del IMC y la referencia de la OMS, el exceso de peso (sobrepeso y obesidad) se presentó en 34,3% de los adolescentes estudiados, lo cual fue similar a la observado en púberes venezolanos (30,6% masculino; 31,6% femenino) a través de la aplicación de misma referencia de la OMS para IMC (23); no obstante, la cifra de exceso de peso informada por el Instituto Nacional de Nutrición venezolano en 2011, de acuerdo a IMC y referencia norteamericana (24), fue inferior a la informada en esta investigación.

En el grupo estudiado, la obesidad abdominal ( $CC/T \geq 0,5$ ) se encontró en

19% de los adolescentes evaluados, porcentaje inferior al reportado recientemente por Morales y Montilva en adolescentes larenses (25), a pesar de que ambos estudios emplearon el mismo punto de corte para establecer dicho trastorno. Para nuestro conocimiento, no existen otros estudios que hayan informado la frecuencia de aumento de la relación CC/T en adolescentes venezolanos, las diferencias observadas probablemente reflejan las variaciones geográficas en la prevalencia de obesidad abdominal relacionadas con hábitos de ingesta dietética y de actividad física, factores de origen genético y/o condiciones socioeconómicas. Por otro lado, la frecuencia de obesidad abdominal encontrada en este trabajo fue más elevada que la reportada entre adolescentes ingleses (26) y españoles (27).

La comparación de las cifras de RI y SM entre trabajos realizados en adolescentes es difícil debido a la diversidad de patrones de referencia, puntos de cortes y criterios para establecer ambas condiciones. La frecuencia de RI en este trabajo fue pronunciadamente menor a la encontrada por Acosta y cols. en adolescentes valencianos (28) y por Morales y Montilva en jóvenes larenses (29), diferencias que probablemente tiene su origen en la aplicación en el presente estudio de puntos de cortes ajustados por sexo y estado de maduración sexual. Empleando el mismo criterio para establecer la presencia de SM, la frecuencia de dicho trastorno fue idéntica a la demostrada en adolescentes zulianos (30) pero mayor a la observada en adolescentes merideños (31) y colombianos (32).

En esta investigación, adicionalmente, se calculó el PRCMa como una variable continua que reunió dos factores que no se involucran en la definición de SM, el índice HOMA-IR y la relación CT/HDLc. Este es el primer reporte de este puntaje en una muestra de adolescentes venezolanos. Este puntaje es específico de la muestra estudiada puesto que se calculó como la suma de los puntajes Z de las variables que se incluyeron, por lo que no es posible compararlo

con otros estudios, sin embargo, destaca que en 15,6% de los adolescentes evaluados se encontró elevado RCM agrupado, duplicando la frecuencia que mostraron la RI y el SM. Un estudio previo mostró que el agrupamiento de factores de RCM (33) fue también prevalente entre adultos de la ciudad de Valencia, Venezuela, por lo que en conjunto las evidencias apuntarían hacia una situación que debe ser atendida prioritariamente por el sistema de salud venezolano, ya que el agrupamiento de factores de RCM en la infancia y adolescencia se ha asociado a aterogénesis acelerada en la adultez (34), con consecuencias adversas en el perfil de morbi-mortalidad de la población.

En los adolescentes que presentaron obesidad abdominal ( $CC/T \geq 0,5$ ) se evidenciaron valores significativamente más elevados de colesterol total, triglicéridos, relación  $CT/HDLc$ , insulinemia, índice HOMA-IR y del PRCMa; también tendieron a presentar mayor presión arterial sistólica y menor concentración de  $HDLc$ . Estos hallazgos coinciden con las observaciones de otros autores en niños y adolescentes norteamericanos (19) e ingleses (26). El empeoramiento de los niveles de la mayoría de los indicadores de RCM evaluados así como del puntaje de agregamiento de factores de RCM al incrementarse la adiposidad central es consistente con el rol fisiopatológico que se le atribuye al depósito excesivo de grasa intraabdominal, actuando como un órgano endocrino funcional que secreta hormonas y citoquinas (leptina, resistina, factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , interleuquina-6, etc.) que provocan desregulación metabólica al promover liberación de ácidos grasos desde los adipocitos, infiltración de macrófagos en el tejido adiposo, lipogénesis y neoglucogénesis hepática, insulino-resistencia, depósito ectópico de grasa y activación tanto del sistema renina-angiotensina-aldosterona como del sistema nervioso simpático (35).

La probabilidad de presentar RI o SM fue significativamente mayor entre los adolescentes que mostraron una relación  $CC/T \geq 0,5$  independientemente de su edad, sexo y estado de maduración sexual. Esto se suma a las evidencias disponibles que muestran la capacidad de dicho indicador antropométrico no solo para detectar la disminución de la sensibilidad a la insulina (36) sino también la presencia de SM (5). Adicionalmente, nuestro estudio también estableció que el aumento continuo del RCMA fue más probable entre los adolescentes con  $CC/T$  elevada, como fue demostrado anteriormente por otros autores (4, 26). Estos resultados soportan la utilidad del punto de corte de 0,5 para la relación  $CC/T$ . Si bien algunos autores han cuestionado la aplicación del mismo para cualquier edad y sexo, pues podrían existir puntos más sensibles y específicos considerando diferencias étnicas, etarias y de género, el mensaje de que “tu cintura debe medir menos que la mitad de tu estatura” parece ser más amigable y mucho más fácil de transmitir y recordar para los adolescentes que cualquier otro que implique un valor definido.

Según el análisis de curvas ROC, la relación  $CC/T$  fue capaz de identificar correctamente los adolescentes con RI,

SM o elevado RCMA. La capacidad de  $CC/T$  para detectar tales alteraciones fue equivalente a la demostrada por el IMC, su puntaje Z y la CC, ya que las ABC de  $CC/T$  no difirieron significativamente de las encontradas para los otros indicadores antropométricos, a excepción del ABC para SM que fue significativamente menor a la observada para el puntaje Z del IMC. Considerando que la aplicación de la relación  $CC/T$  resulta fácil y sencilla al no requerir conversión a puntajes Z o percentiles, como si es preciso para el IMC o la CC, estos resultados en conjunto con los arriba comentados permiten sugerir el empleo de la relación  $CC/T$  en atención primaria para detectar adolescentes en alto riesgo cardiometabólico y realizar el seguimiento individual al iniciar medidas orientadas a mejorar su estilo de vida.

El presente estudio fue de tipo transversal por lo que no es posible establecer relaciones de causalidad sino de asociación y su capacidad para estimar el riesgo de presentar las alteraciones evaluadas es limitada. De igual modo, el tamaño muestral fue pequeño, predominando el sexo femenino y el grupo etario de 15 a 17 años. Pese a estas limitaciones, un importante avance de este trabajo fue la inclusión de la evaluación del estado de maduración sexual, condición que en la mayoría de las investigaciones previas no existió. Es preciso resaltar que el desarrollo sexual se estableció por autoevaluación, modalidad que si bien respeta la intimidad del adolescente y propicia su participación en el estudio, también puede provocar sobre o subestimación del estado de maduración sexual, por lo que futuras investigaciones deberán emplear la observación objetiva por personal entrenado para la determinación del estadio de maduración sexual.

En conclusión, la relación circunferencia de cintura/talla predijo la presencia de resistencia a la insulina, síndrome metabólico y elevado riesgo cardiometabólico agrupado en adolescentes, independientemente de la edad, sexo y estado de maduración sexual, y con la misma capacidad predictiva del índice de masa corporal y circunferencia de cintura. Se requieren investigaciones adicionales que confirmen estos resultados en muestras de mayor tamaño así como estudios dirigidos a establecer la necesidad de aplicar en la población venezolana puntos de corte específicos para la relación  $CC/T$  (discriminados por edad y sexo).

## REFERENCIAS

1. Machado L, Macías-Tomei C, Mejías A, Sparano A, Arias Gómez A. Consulta de detección temprana de factores de riesgo cardiometabólico en pediatría. Arch Venez Puer Ped 2013;76(2):79-84.
2. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz W. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Pediatr Adolesc Med 2003;157(8):821-827.
3. Savva SC, Lamnisos D, Kafatos AG. Predicting cardiometabolic risk: waist-to-height ratio or BMI. A meta-analysis. Diabetes Metab Syndr Obes 2013;6:403-419.
4. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height

- ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr* 2005;56(5):303-307.
5. Freedman DS, Kahn HS, Mei Z, Grummer-Strawn LM, Dietz WH, Srinivasan SR et al. Relation of body mass index and waist-to-height ratio to cardiovascular disease risk factors in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2007;86(1):33-40.
  6. Khoury M, Manlihot C, McCrindle BW. Role of the waist/height ratio in the cardiometabolic risk assessment of children classified by body mass index. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(8):742-751.
  7. Ministerio para el Poder Popular para la Salud. Anuario de mortalidad 2012. Caracas: MPPS; 2014.
  8. Izaguirre de Espinoza I, López de Blanco M. Evaluación del crecimiento y de la maduración física. En: Sociedad Venezolana de Pediatría y Puericultura, ed. *Nutrición Pediátrica*. Caracas: Editorial Médica Panamericana; 2009:1-40.
  9. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007;85(9):660-667.
  10. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-576.
  11. Marshall WA, Tanner JM. Variations in Pattern of Pubertal Changes in Girls. *Arch Dis Child* 1969;44(235):291-303.
  12. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch Dis Child* 1970;45(239):13-23.
  13. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Teacher D, Turner R. Homeostasis model assessment insulin resistance and cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-419.
  14. Barja S, Arnaiz P, Domínguez A, Villarroel L, Cassis B, Castillo O et al. Insulinemia e índice HOMA en niños y adolescentes chilenos. *Rev Méd Chile* 2011;139(11):1435-1443.
  15. Morales A, Balza M, González M, Piña M, Zeman P, García D. Primeras curvas de percentiles de la circunferencia de cintura en un grupo de adolescentes del estado Lara, Venezuela. *Med Interna (Caracas)* 2010;26(3):174-181.
  16. Rodríguez A, Sanz R, Mendoza J, Gollo O, Vera Y, Vásquez E et al. Adaptación de los Puntos de Corte del IV Task Force para la Clasificación de la Presión Arterial en Niños, Niñas y Adolescentes Venezolanos. *Acta Cient Estud* 2009;7(3):136-149.
  17. Andersen LB, Harro M, Sardinha LB, Froberg K, Ekelund U, Brage S et al. Physical activity and clustered cardiovascular risk in children: a cross-sectional study (The European Youth Heart Study). *Lancet* 2006;368(9532):299-304.
  18. Boddy LM, Murphy MH, Cunningham C, Breslin G, Fowweather L, Gobbi R et al. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and clustered cardiometabolic risk in 10- to 12-year-old school children: The REACH Y6 study. *Am J Hum Biol* 2014;26(4):446-451.
  19. Mokha JS, Srinivasan SR, Dasmahapatra P, Fernandez C, Chen W, Xu J et al. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: The Bogalusa Heart Study. *BMC Pediatr* 2010;10:73. doi: 10.1186/1471-2431-10-73. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/10/73>. Fecha de consulta: 15 de diciembre, 2014
  20. Pérez BM, Landaeta-Jiménez M, Amador J, Vásquez M, Marrodán MD. Sensibilidad y especificidad de indicadores antropométricos de adiposidad y distribución de grasa en niños y adolescentes venezolanos. *FEB* 2009;34(2):84-90.
  21. Ribeiro RC, Coutinho M, Bramorski MA, Giuliano IC, Pavan J. Association of the Waist-to-Height Ratio with Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents: The Three Cities Heart Study. *Int J Prev Med* 2010;1(1):39-49.
  22. Taylor RW, Williams SM, Grant AM, Taylor BJ, Goulding A. Predictive ability of waist-to-height in relation to adiposity in children is not improved with age and sex-specific values. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19(5):1062-1068.
  23. Macías-Tomei C, López-Blanco M, Vásquez M, Méndez-Pérez B, Ramírez G. Capacidad del índice de masa corporal por tres referencias, para predecir el diagnóstico integral en prepúberes y púberes venezolanos. *Arch Venez Puer Ped* 2012;75(2):38-44.
  24. Instituto Nacional de Nutrición. *Sobrepeso y obesidad en Venezuela (prevalencia y factores condicionantes)*. Caracas: Gente de Maíz Fondo Editorial; 2011.
  25. Morales A, Montilva M. Obesidad global vs central y algunos factores de riesgo en adolescentes de un municipio venezolano. *Rev Venez Salud Pública* 2014;2(2):15-22.
  26. Bailey DP, Savory LA, Denton SJ, Davies BR, Kerr CJ. The hypertriglyceridemic waist, waist-to-height ratio, and cardiometabolic risk. *J Pediatr* 2013;162(4):746-752.
  27. Schröder H, Ribas L, Koebnick C, Funtikova A, Gomez SF, Fito M et al. Prevalence of Abdominal Obesity in Spanish Children and Adolescents. Do We Need Waist Circumference Measurements in Pediatric Practice?. *PLoS One* 2014; 9(1): e87549. doi: 10.1371/journal.pone.0087549
  28. Acosta E, Carías D, Páez M, Naddaf G, Domínguez Z. Exceso de peso, resistencia a la insulina y dislipidemia en adolescentes. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2012;46 (3):365-73.
  29. Morales A, Montilva M. Perfil clínico-metabólico relacionado con el riesgo cardiovascular en adolescentes escolarizados de Barquisimeto, Venezuela. *An Venez Nutr* 2012; 25(2):55-63.
  30. Vargas ME, Araujo S, Souki A, García D, Chávez M, Vega M et al. Prevalencia de Síndrome Metabólico y de sus componentes individuales en niños y adolescentes de tres parroquias del municipio Maracaibo, estado Zulia. *Rev Síndrome Cardiometabólico* 2011;I(3):52-59.
  31. Villalobos M, Mederico M, Paoli M, Briceño Y, Zerpa Y, Gómez-Pérez R et al. Metabolic syndrome in children and adolescents from Mérida city, Venezuela: Comparison of results using local and international reference values (CREDEFAR study). *Endocrinol Nutr* 2014;61(9):474-485.
  32. Agudelo GM, Bedoya G, Estrada A, Patiño FA, Muñoz AM, Velásquez CM. Variations in the prevalence of metabolic syndrome in adolescents according to different criteria used for diagnosis: which definition should be chosen for this age group?. *Metab Syndr Relat Disord* 2014;12(4):202-209.
  33. Ruiz N, Espinoza M, Barrios E, Reigosa A. Factores cardiometabólicos en una comunidad de la ciudad de Valencia, Venezuela. *Rev Salud Pública (Bogotá)* 2009; 11(3):383-394.
  34. Rodríguez-Colon SM, Mo J, Duan Y, Liu J, Caulfield JE, Jin X et al. Metabolic syndrome clusters and the risk of incident stroke: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Stroke* 2009;40(1):200-205.
  35. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci* 2013;9(2):191-200.
  36. Carneiro IB, Sampaio HA, Carioca AA, Pinto FJ, Damasceno NR. [Old and new anthropometric indices as insulin resistance predictors in adolescents]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58(8):838-43. [Artículo en Portugués]

## ASPECTOS NUTRICIONALES DE LA DISFUNCIÓN TIROIDEA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON SÍNDROME DE DOWN

Carlos J. Chávez (1), Pablo Ortega (2), Luís E. Miranda (3), Jorymar Y. Leal M (4), Carolina Escalona (5), Criserly Delgado (6).

Recibido: 5/2/2015  
Aceptado: 15/3/2015

### RESUMEN

La trisomía 21 o síndrome de Down (SD) es la causa más frecuente de retardo mental de origen cromosómico, asociada con disfunción tiroidea (DT) y obesidad como problema de salud pública. El hipotiroidismo es la forma más común de DT asociada con SD, con prevalencia cercana a 50%. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de disfunción de tiroidea y aspectos relacionados con el estado nutricional de niños y adolescentes con SD. **Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo y transversal, en 17 niños con SD ( $11,5 \pm 3,0$  años), seleccionados aleatoriamente. El estudio empleó evaluación antropométrica, entrevista dietética con recordatorio de 72 horas y determinación de hormonas tiroideas. El análisis estadístico requirió SPSS 17, con 95% IC,  $p < 0,05$ . **Resultados:** Individuos con SD presentaron sobrepeso en 47,1% ( $n=8$ ). Se observó hipotiroidismo subclínico en 71,4% ( $n=10$ ), mientras que 28,6% ( $n=4$ ) mostraron hipotiroidismo clínico. El consumo de yodo ( $53,4 \pm 12,0$  vs  $130,5 \pm 18,1$ ;  $p < 0,05$ ), fenilalanina ( $0,1 \pm 0,0$  vs  $2,3 \pm 0,5$ ;  $p < 0,05$ ) y tirosina ( $0,1 \pm 0,0$  vs  $2,3 \pm 0,5$ ;  $p < 0,05$ ) fue bajo comparado con la media de requerimientos para estos nutrientes tiroideos en niños y adolescentes con SD. El consumo de yodo y concentraciones de T4 ( $r=0,512$ ;  $p < 0,03$ ) mostraron correlación positiva; asimismo, el consumo de fenilalanina y tirosina ( $r=0,803$ ;  $p < 0,001$ ). **Conclusiones:** Los trastornos de organificación de hormonas tiroideas en SD no justifican la DT. Se sugiere suplementación nutricional en etapas precoces de la vida, facilitando un estado eutiroideo que propicie el desarrollo físico y cognitivo en individuos con SD.

**Palabras clave:** Síndrome de Down, disfunción tiroidea, nutrición, niños, adolescentes.

### NUTRITIONAL ASPECTS OF THYROID DYSFUNCTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DOWN SYNDROME

#### SUMMARY

Trisomy 21 or Down Syndrome (DS) is the most common cause of mental retardation with chromosomal origin, associated with thyroid dysfunction (TD) and obesity as a public health problem. Hypothyroidism is the most common form of TD associated with DS, with nearly 50% prevalence. **Objective:** To determine the prevalence of thyroid dysfunction and aspects related to the nutritional status of children and adolescents with DS. **Methods:** A prospective and cross-sectional study in 17 children with DS ( $11.5 \pm 3.0$  years) were randomly selected. The study anthropometric, dietary interview with 72 hours and determination of thyroid hormones was realized. The required statistical analysis SPSS 17 with 95% CI,  $p < 0.05$ . **Results:** Individuals with DS were overweight in 47.1% ( $n = 8$ ). Subclinical hypothyroidism was observed in 71.4% ( $n = 10$ ), while 28.6% ( $n = 4$ ) showed clinical hypothyroidism. The consumption of iodine ( $53.4 \pm 12.0$  vs  $130.5 \pm 18.1$ ;  $p < 0.05$ ), phenylalanine ( $0.1 \pm 0, 0$  vs  $2.3 \pm 0.5$ ;  $p < 0.05$ ) and tyrosine ( $0.1 \pm 0.0$  vs  $2.3 \pm 0.5$ ;  $p < 0.05$ ) was low compared to the average requirement for these thyroid nutrients in children and adolescents with DS. Consumption of iodine and T4 concentrations ( $r = 0.512$ ;  $p < 0.03$ ) showed positive correlation; Also, consumption of phenylalanine and tyrosine ( $r = 0.803$ ;  $p < 0.001$ ). **Conclusions:** Organification disorders of thyroid hormones in DS does not justify the TD. Nutritional supplementation of thyroid nutrients providing a euthyroid condition that improves physical and cognitive development in individuals with DS is suggested.

**Keywords:** Down syndrome, thyroid dysfunction, nutrition, children, adolescents.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) o trisomía 21 es la alteración cromosómica más común relacionada con retardo mental en la población mundial. La incidencia de SD varía entre 1/449 y 2/700 nacidos vivos (1,2). La disfunción tiroidea (DT) es más frecuente entre niños y adultos que presenta SD con respecto a la población general, destacando el hipotiroidismo

como la forma más común de DT asociada con SD, con prevalencia cercana a 50% y fundamentalmente de origen autoinmunitario (3-5). El hipertiroidismo aunque prevalente en SD, sólo casos esporádicos se han reportado en la literatura médica (6,7).

Es bien conocida la asociación existente entre SD y DT, aunque la frecuencia comunicada de hipotiroidismo en SD varía con el diseño del estudio y edad de los individuos, los análisis longitudinales y transversales han demostrado una frecuencia significativamente mayor de hipotiroidismo en niños y adultos con SD (5,8). En la edad adulta, la incidencia acumulada es aproximadamente de 30%; sin embargo, estudios previos de función tiroidea en adultos con SD señalan que 8 a 10% pueden presentar hipotiroidismo no diagnosticado o subclínico y sin intervención médica, debido a que los

1. Instituto de Investigaciones Biológicas. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia.
2. Instituto de Investigaciones Genéticas. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia.
3. Postgrado de inmunología experimental. Facultad de Ciencias. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

síntomas de hipotiroidismo en la niñez (retraso en el desarrollo, aumento de índice de masa corporal, disminución del crecimiento lineal, estreñimiento e hipotonía muscular) son típicos del SD (5,9).

Desde el punto de vista genético y bioquímico el SD presenta enzimas con repercusiones metabólicas codificadas en el cromosoma 21 extra, activamente transcritas y sobre-expresadas, determinando el conocido “Efecto de dosis génica” (10). Al respecto, se ha señalado que existe una relación directa entre el efecto de dosis génica y desarrollo de DT en SD debido a interferencia genética en la producción de hormona tiroidea y estrés oxidativo que dificulta la organificación tiroidea (11).

Actualmente, la forma más común y comercializada de reemplazo de la hormona tiroidea es la tetrayodotironina cristalina sintética (tiroxina, T-4), cuyos efectos secundarios incluyen: fatiga, aumento del apetito, pérdida de peso, intolerancia al calor, diaforesis, ansiedad, irritabilidad, insomnio, temblores, debilidad muscular, insuficiencia cardíaca, angina de pecho, disnea, diarrea, disminución de la densidad mineral ósea, entre otros (7). Generalmente, la terapia de reemplazo hormonal con tiroxina debe tomarse “de por vida”, contribuyendo con la atrofia glandular tiroidea en individuos con SD por interferencia en la producción de TSH (11).

Si bien la terapia de reemplazo hormonal con tiroxina sintética puede ser beneficiosa en el neurodesarrollo de pacientes con SD (12), no está claro que los medicamentos que contienen tiroxina sean siempre la mejor opción disponible, considerando que la DT puede ser parte de una deficiencia de nutrientes o enzimas claves necesarias para una adecuada función tiroidea (11).

El presente estudio tiene por objeto determinar la prevalencia de disfunción tiroidea y aspectos relacionados con el estado nutricional de pacientes con SD, como avance en el desarrollo de la nutrición glandular preventiva de las alteraciones nutricionales de enfermedades genéticas prevalentes en la población venezolana.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo y transversal, en una muestra probabilística de 17 pacientes con SD con edades entre 6 y 17 años de ambos géneros (7 varones y 10 hembras), seleccionados al azar de la Unidad de Educación Especial “Instituto Zulia” en el primer semestre del año 2013. El estudio recibió la aprobación del Consejo Técnico del Instituto de Investigaciones Biológicas de la Facultad de Medicina y la Comisión Científica del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad del Zulia (CONDES-LUZ) bajo el N° CC-0372-10. Además, se obtuvo consentimiento informado por escrito de padres y/o representantes legales. El grupo fue procedente de estratos socio-económicos IV y V según escala de Graffar-Méndez Castellano (13).

El criterio principal de inclusión estuvo constituido por

individuos con SD (47 XX o XY + 21) según el análisis del cariotipo de los participantes en el estudio, el cual fue realizado por especialista técnico en citogenética. La evaluación clínica fue realizada por personal médico capacitado, considerando como criterios de exclusión: Individuos con al menos un episodio de temperatura axilar >37°C durante los últimos 15 días, tres o más evacuaciones líquidas en menos de 24 horas y/o procesos infecciosos activos.

La evaluación nutricional antropométrica fue elaborada por una Licenciada en Nutrición y Dietética, considerando variables como edad, género, peso y talla, utilizando para su análisis las tablas de FUNDACREDESA (14). Entretanto, las variables antropométricas peso y talla en individuos con síndrome de Down fueron analizadas utilizando las tablas norteamericanas elaboradas por Cronk y colaboradores (15). Asimismo, La evaluación dietética se realizó considerando nutrientes tiroideos (nutrientes utilizados en el proceso de organificación de las hormonas tiroideas, tirosina, fenilalanina y yodo) mediante recordatorio de 24, 48, 72 horas y frecuencia de consumo de alimentos, utilizando la técnica de la entrevista (16,17).

Se obtuvo una muestra de sangre por punción venosa periférica teniendo en cuenta que hubiesen transcurrido por lo menos ocho horas de ayuno. La determinación de hormonas tiroideas fue realizada por radioinmunoensayo de fase sólida, para cuantificar TSH (0,3-4,5 uUI/mL) y T4 libre (0,8-1,8 ng/dL), respectivamente (18).

El análisis estadístico de los datos, se realizó con el uso del software estadístico (SPSS 17.0 para Windows.). La organización de los datos se efectuó mediante el uso de tablas de contingencia, pruebas de Mann-Whitney y correlación de Pearson, tomando el 95% como índice de confiabilidad estadística y considerando significancia estadística una  $P < 0.05$  (los datos cuantitativos se mostraron como valores promedio  $\pm$  desviación estándar).

## RESULTADOS

En el presente estudio se evaluó la prevalencia de disfunción tiroidea y aspectos relacionados con el estado nutricional de 17 individuos con síndrome de Down (cariotipo: 47 XY o XX + 21), con edades comprendidas entre 6 y 17 años (Edad promedio:  $11,5 \pm 3,0$  años).

La Tabla 1 muestra las características generales del grupo de niños y adolescentes con Síndrome de Down. En niños y adolescente con SD se observó condición antropométrica nutricional de sobrepeso en 47,1% (n=8), con respecto a 52,9% (n=9) en situación de normopeso. Asimismo, se estimó talla baja en promedio ( $131,0 \pm 13,3$ ) asociada con la trisomía 21.

La Tabla 2 muestra la determinación de hormonas tiroideas en niños y adolescentes con Síndrome de Down. Se encontró que 71,4% (n=10) de los individuos con SD y TSH elevada presentaron hipotiroidismo subclínico, mientras que 28,6% (n=4) mostraron hipotiroidismo clínico en tratamiento

TABLA 1. Características generales del grupo de niños y adolescentes con Síndrome de Down.

Pacientes	Edad (años)	Género	Peso (kg)	Talla (cms)	Diagnostico antropométrico
1	6	Masculino	25,40	109,00	Sobrepeso
2	8	Masculino	21,10	111,00	Normal
3	9	Femenino	33,80	131,00	Normal
4	15	Masculino	53,00	141,00	Sobrepeso
5	12	Masculino	40,10	129,50	Sobrepeso
6	15	Masculino	64,50	153,00	Sobrepeso
7	17	Femenino	45,00	136,00	Sobrepeso
8	9	Femenino	27,30	120,50	Normal
9	9	Femenino	33,70	131,00	Sobrepeso
10	14	Masculino	51,90	152,00	Normal
11	12	Masculino	52,00	113,00	Sobrepeso
12	14	Masculino	38,40	148,50	Normal
13	10	Femenino	30,70	130,00	Normal
14	10	Femenino	30,80	129,50	Normal
15	13	Masculino	28,40	127,50	Normal
16	14	Masculino	51,10	140,50	Sobrepeso
17	9	Femenino	23,30	124,00	Normal
Promedio	11,5 ± 3,0	--	38,2 ± 12,6	131,0 ± 13,3	--

Datos expresados como media ± D.S

TABLA 2. Determinación de hormonas tiroideas en niños y adolescentes con Síndrome de Down

Variables	Pacientes (n=17)			
	TSH normal		TSH alta	
	n	%	n	%
T4 libre normal	2	66,7	10	71,4
T4 libre baja	1	33,3	4	28,6

TSH: hormona estimulante de la tiroides T4: Tiroxina

TABLA 3. Promedios de consumo dietario, requerimientos y porcentaje de adecuación de nutrientes en niños y adolescentes con Síndrome de Down.

Variables	Consumo (n=17)	Requerimiento (n=17)	Adecuación (n=17)
CALORIAS (g/día)	1327,6 ± 359,9	2057,2 ± 322,8*	65,6 ± 20,6
PROTEINAS (g/día)	58,7 ± 10,8	58,2 ± 14,1	105,4 ± 30,9
GRASAS (g/día)	42,1 ± 14,7	71,9 ± 12,7*	60,0 ± 22,3
CARBOHIDRATOS (g/día)	147,6 ± 43,0	279,6 ± 52,1*	53,4 ± 19,4
TIROSINA (g/día)	0,1 ± 0,0	2,3 ± 0,5*	5,8 ± 2,6
FENILALANINA (g/día)	0,1 ± 0,0	2,3 ± 0,5*	7,5 ± 2,8
YODO (µg/día)	53,4 ± 12,0	130,5 ± 18,1*	41,4 ± 10,3

Datos expresados como media ± D.S. (g) gramos. (µg) microgramos.

\*Prueba de Mann-Whitney (p &lt;0,05)

Fuentes: Valores de Referencia de Energía y Nutrientes para la Población Venezolana (16). Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a Joint FAO/WHO/UNU expert consultation (17).

médico farmacológico.

La Tabla 3 muestra los promedios de consumo dietario, requerimiento y porcentaje de adecuación de nutrientes en niños y adolescentes con Síndrome de Down. Los niños y adolescentes SD mostraron un bajo consumo dietario comparado con la media de requerimientos de calorías (1327,6 ± 359,9 vs 2057,2 ± 322,8; p<0,05), grasas (42,1 ± 14,7 vs 71,9 ± 12,7; p<0,05), carbohidratos (147,6 ± 43,0 vs 279,6 ± 52,1; p<0,05), yodo (53,4 ± 12,0 vs 130,5 ± 18,1; p<0,05), fenilalanina (0,1 ± 0,0 vs 2,3 ± 0,5; p<0,05) y tirosina (0,1 ± 0,0 vs 2,3 ± 0,5; p<0,05), corregidos con promedios de porcentaje de adecuación.

La Tabla 4 muestra el análisis de correlación de hormonas y consumo de nutrientes tiroideos en individuos con Síndrome de Down. Se evidenció una correlación positiva significativa entre la elevación de T4 y TSH (r=0,649; p<0,005). Igualmente, el consumo de yodo y concentraciones de T4 (r=0,512; p<0,03) mostraron correlación positiva significativa; del mismo modo, que el consumo dietario de fenilalanina y tirosina (r=0,803; p<0,001).

## DISCUSIÓN

En la presente investigación las características antropométricas de niños y adolescentes con SD mostraron resultados que coinciden con estudios que señalan la presencia de talla baja debida a falla del crecimiento en trisomía del cromosoma 21 (19). Por consiguiente, la utilización de estándares de crecimiento realizados para la población general, no son adecuados para la evaluación antropométrica de individuos con SD, promoviendo un diagnóstico erróneo del estado nutricional. En consecuencia, se han desarrollado estándares de crecimiento específicos para estos niños, basados en la población norteamericana de individuos con SD (15).

No obstante, no existe un consenso con relación a una curva para evaluar el estado nutricional de niños y adolescentes con SD, por lo cual se han propuesto algunos estándares de crecimiento, aplicados en países donde fueron desarrollados (19);

Tabla 4. Análisis de correlación de hormonas tiroideas y consumo de nutrientes tiroideos en niños y adolescentes con Síndrome de Down.

CORRELACIÓN DE PEARSON	T4	TSH	TIROSINA	YODO	FENILALANINA	
T4	r	1	0,649**	-0,127	0,512*	-0,293
	p		0,005	0,62	0,03	0,25
	N	17	17	17	17	17
TSH	r	0,649**	1	-0,180	0,395	-0,319
	p	0,005		0,48	0,11	0,21
	N	17	17	17	17	17
TIROSINA	r	-0,127	-0,180	1	0,006	0,803**
	p	0,62	0,48		0,98	0,001
	N	17	17	17	17	17
YODO	r	0,512*	0,395	0,006	1	-0,314
	p	0,03	0,11	0,98		0,22
	N	17	17	17	17	17
FENILALANINA	r	-0,293	-0,319	0,803**	-0,314	1
	p	0,25	0,21	0,001	0,22	
	N	17	17	17	17	17

\*\* Correlación de Pearson significativa (p < 0,01)

\* Correlación de Pearson significativa (p < 0,05)

por ende, es necesario planificar un proyecto de investigación antropométrico que permita perfilar estándares que se adapten a la curva de crecimiento de niños y adolescentes venezolanos con SD.

En otro contexto, niños y adolescentes con SD estudiados manifestaron hipotiroidismo subclínico, determinado bioquímicamente como concentración elevada de hormona estimulante de tiroides (TSH) en presencia de tiroxina (T4) normal, una circunstancia particularmente común en individuos con SD con prevalencia entre 25% a 60% (5). La causa de HS en los primeros años de vida en el SD no queda clara; sin embargo, las hipótesis planteadas incluyen un defecto periférico local en la generación o acción de T3, insensibilidad tiroidea a la TSH, y secreción inadecuada o menos activa de TSH a nivel central (5). Karlsson y colaboradores (20), señalan que la autoinmunidad no es causa esencial de este trastorno; sin embargo, entre 13-34% de los auto-anticuerpos tiroideos se encuentran presentes en pacientes con SD, siendo la enfermedad tiroidea autoinmune poco común en niños preescolares con SD, pero habitual después de la edad de 8 años. No obstante, se sugiere implícitamente que el efecto de dosis génica en individuos con SD esta en relación directa con la alteración congénita en la regulación hormonal de la glándula tiroidea (10,11).

En lo que respecta al consumo de nutrientes medido por el porcentaje de adecuación, se obtuvo que individuos con SD presentan una alimentación inadecuada, con un consumo deficiente de calorías y carbohidratos recomendados en la dieta. Aunque se observó un adecuado consumo de proteínas, la entrevista evidenció que individuos con SD obtienen sus

proteínas predominantemente a expensas de productos procesados o enlatados, que no son fuente adecuada de fenilalanina ni tirosina; en consecuencia, el aporte deficiente de aminoácidos esenciales para la nutrición tiroidea puede generar trastornos en la organificación tiroidea, transporte hormonal, y alteración de los mecanismos de retroalimentación que permiten el mantenimiento del estado eutiroideo (21). Actualmente, no se han reportado estudios previos relacionados con el consumo de nutrientes tiroideos y SD.

Otro elemento importante en la nutrición de la glándula tiroidea es el yodo, cuya adecuada concentración es necesaria para la formación de las hormonas tiroideas, demostrándose en este estudio que el consumo de individuos con SD de este mineral fue bajo; según la entrevista nutricional, un deficiente aporte de alimentos que contienen este mineral es confirmado por Madres que desconocen el enriquecimiento de yodo en la sal utilizada para la

preparación de alimentos en el hogar. Al respecto, Sarici y colaboradores (22), destacan la presencia de TSH elevada en el periodo neonatal en SD asociado con deficiencia de yodo en 40% de los casos determinados por concentraciones de yodo urinario; en consistencia, con estudios que señalan la presencia de carencias nutricionales maternas de yodo que aumentan la probabilidad de disfunción tiroidea en su descendencia (23).

Asimismo, un análisis de correlación realizado en este estudio demuestra el aumento de las concentraciones de yodo en la dieta, asociado con la producción de T4; es decir, mientras se garantice mayor aporte de yodo proveniente de una dieta rica en este mineral, mayor será la disponibilidad de hormona tiroidea funcional. La evaluación nutricional del grupo de niños y adolescentes con SD estudiados mostró que no poseen un adecuado aporte diario de yodo, principalmente por desconocimiento de sus cuidadores de la importancia de este mineral, fuentes de aporte nutricional, falla en la verificación de yodación de sal y baja disponibilidad económica para obtener una nutrición balanceada que incluya grupos de alimentos que aporten la dosis diaria recomendada en la dieta para yodo según el rango de edad: 150 µg en adultos, 90 µg para niños de 1 a 8 años y 120 µg para niños de 9-13 años (11).

Al mismo tiempo, el aporte dietético de los aminoácidos tirosina y fenilalanina guardan relación directa, debido a que ambos aumentan sus concentraciones de manera muy similar, recordando que estos aminoácidos son provenientes de la dieta diaria. Se ha reportado (24), que individuos con SD presentan trastornos de organificación de hormonas tiroideas por su condición trisómica (efecto de dosis génica); no obstante,

una baja disponibilidad de nutrientes tiroideos (tirosina, fenilalanina, yodo, entre otros), demuestra la necesidad de monitorear y fomentar el aporte adecuado de los mismos, con el objeto de garantizar el incremento de las concentraciones de hormonas tiroideas.

La resolución válida de criterios médicos puede concluir que existen múltiples factores nutricionales que considerar y la medicación con tiroxina resulta un recurso práctico de tratamiento; sin embargo, la realidad es que las consecuencias a largo plazo de la supresión artificial de la función tiroidea mediante la terapia de tiroxina plantean mayores complicaciones potenciales en el futuro.

Finalmente, reconocemos la necesidad de determinar la presencia de auto-anticuerpos tiroideos y ecografía de tiroides en nuestra población, ya que la ausencia de bocio y anticuerpos se asocia a una mayor tasa de resolución espontánea del hipotiroidismo subclínico (24). Sin embargo, estimamos que una adecuada suplementación con nutrientes tiroideos diseñada para niños con SD en etapas precoces de su vida puede ser benéfica y propiciar el aumento de la actividad glandular de la tiroides que facilite el desarrollo físico y cognitivo de personas con SD.

## REFERENCIAS.

1. Presson AP, Partyka G, Jensen KM, Devine OJ, Rasmussen SA, McCabe LL, et al. Current estimate of Down Syndrome population prevalence in the United States. *J Pediatr* 2013; 163(4):1163-1168.
2. Loane M, Morris JK, Addor MC, Arriola L, Budd J, Doray B, et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 2013; 21(1):27-33.
3. Fergeson MA, Mulvihill JJ, Schaefer GB, Dehaai KA, Piatt J, Combs K, et al. Low adherence to national guidelines for thyroid screening in Down syndrome. *Genet Med* 2009; 11(7):548-551.
4. Cebeci AN, Güven A, Yıldız M. Profile of hypothyroidism in Down's syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5(2):116-120.
5. King K, O'Gorman C, Gallagher S. Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. *Ir J Med Sci* 2014; 183(1):1-6.
6. Goday-Arno A, Cerda-Esteve M, Flores-Le-Roux JA, Chillaron-Jordan JJ, Corretger JM, Cano-Pérez JF. Hyperthyroidism in a population with Down syndrome (DS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71(1):110-114.
7. Ali FE, al-Busairi WA, al-Mulla FA. Treatment of hyperthyroidism in Down syndrome: case report and review of the literature. *Res Dev Disabil* 1999; 20(4):297-303.
8. Prasher V, Gomez G. Natural history of thyroid function in adults with Down syndrome--10-year follow-up study. *J Intellect Disabil Res.* 2007; 51(Pt 4):312-317.
9. Hawli Y, Nasrallah M, El-Hajj Fuleihan G. Endocrine and musculoskeletal abnormalities in patients with Down syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5(6):327-334.
10. Dutta S, Nandagopal K, Gangopadhyay PK, Mukhopadhyay K. Molecular aspects of Down syndrome. *Indian Pediatr* 2005; 42(4):339-344.
11. Thiel R, Fowkes SW. Down syndrome and thyroid dysfunction: should nutritional support be the first-line treatment?. *Med Hypotheses* 2007; 69(4):809-815.
12. Van Trotsenburg AS, Vulmsa T, van Rozenburg-Marres SL, van Baar AL, Ridder JC, Heymans HS, et al. The effect of thyroxine treatment started in the neonatal period on development and growth of two-year-old Down syndrome children: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6):3304-3311.
13. Méndez Castellano H, Méndez de MC. Estratificación social. Método Graffar modificado para Venezuela. *Arch Venez Puer Ped.* 1986; 49: 93-104.
14. López M, Landaeta M. Manual de Crecimiento y Desarrollo. Ed. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría, FUNDACREDESA, SERONO. Caracas 1991.
15. Cronk C, Crocker AC, Pueschel SM, Shea AM, Zackai E, Pickens G, et al. Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. *Pediatrics* 1988; 81(1):102-110.
16. Instituto Nacional de Nutrición. Valores de Referencia de Energía y Nutrientes para la Población Venezolana. Revisión 2000. Serie de Cuadernos Azules. Publicación N° 53. Caracas 2001, 76p.
17. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, United Nations University. Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation (WHO Technical Report Series 935). 2007, 265p.
18. Bergoglio LM, Mestman JH. Guía del consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 2006; 40 (3): 399-418.
19. Pinheiro A, Urteaga C, Canete G. Evaluación del estado nutricional en niños con síndrome de Down según diferentes referencias antropométricas. *Rev Chil Pediatr* 2003; 74(6):585-589.
20. Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson S, Anneren G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 1998; 79(3):242-245.
21. Kumar S, Nadkarni J, Dwivedi R. Thyroid hormone status in malnourished children. *Indian Pediatr* 2009; 46(3):263-264.
22. Sarici D, Akin MA, Kurtoglu S, Gunes T, Ozturk MA, Akcakus M. Thyroid functions of neonates with Down syndrome. *Ital J Pediatr* 2012; 38:44.
23. Kurtoglu S, Akcakus M, Kocaoglu C, Gunes T, Budak N, Atabek ME, et al. Iodine status remains critical in mother and infant in Central Anatolia (Kayseri) of Turkey. *Eur J Nutr* 2004; 43(5):297-303.
24. C. Claret, J.M. Corretger, A. Goday. Hipotiroidismo y síndrome de Down. *Rev Med Int Sindr Down* 2013; 17:18-24.

# POLIMORFISMO GLY972ARG DEL GEN SUSTRATO DEL RECEPTOR DE INSULINA 1 EN PRE-PÚBERES CON RIESGO CARDIOMETABÓLICO

María Fátima Garcés (1), Mee-Lien Fung (2), María Eugenia Rivero (2),  
Hilda Stekman (3), Celsy Hernández (4), Ana López (5), Ingrid Soto de Sanabria (5),  
Mercedes Cerviño (6).

Recibido 08-12-14  
Aceptado: 18-03-15

## RESUMEN

**Introducción:** El sustrato del receptor de insulina 1 (IRS1) es un componente importante de la cascada de transducción de señales de la insulina y podría estar relacionado con los trastornos metabólicos asociados al síndrome metabólico. **Objetivo:** Evaluar el papel del polimorfismo Gly972Arg del gen IRS1 con factores de riesgo cardiometabólicos en niños pre-púberes. **Metodología:** Se estudiaron 279 niños con edades comprendidas entre 2-12 años, clasificados según los parámetros antropométricos y bioquímicos en: a) niños obesos sin RI (n=135), b) niños obesos con RI (n=80) y c) niños controles sanos (n=64). A cada niño se le realizó una extracción de sangre en ayunas y una postprandial, para determinar glicemia e insulina basal y postprandial, triglicéridos, colesterol total y fraccionado y la frecuencia genotípica del SNP Gly972Arg. **Resultados:** Se observó que 37,5% de los niños presentó RI; 9,6% hiperglicemia en ayunas; 27,3% hipertrigliceridemia y 50,46% bajos niveles de HDL-c. La frecuencia genotípica fue 89% genotipo Gly/Gly y 11% genotipo Gly/Arg. Se encontró diferencia significativa en la distribución de los diferentes genotipos del gen de IRS1 en los niños con sobrepeso/obesidad sin RI y niños con sobrepeso/obesidad con RI con respecto al grupo control (OR= 4,47; IC 95%=0,96-16,92; p < 0,05) y (OR= 4,43; IC 95%=0,93-21,00; p < 0,05) respectivamente. **Conclusión:** Se observó una asociación entre la presencia del genotipo Gly/Arg del gen IRS1 con sobrepeso/obesidad (factor de riesgo cardiometabólico) en los niños del estudio, presentando estos niños 4 veces más riesgos a presentar sobrepeso/obesidad que los niños con el genotipo Gly/Gly.

**Palabras clave:** Polimorfismo Gly972Arg, Gen IRS1, Síndrome metabólico, Resistencia a la insulina, obesidad.

## GLY972ARG POLYMORPHISM IN THE INSULIN RECEPTOR SUBSTRATE 1 GENE IN PREPUBERTAL CHILDREN WITH CARDIOMETABOLIC RISK

### SUMMARY

**Introduction:** Insulin receptor substrate 1 (IRS-1) is an important component of the insulin signal transduction cascade and could be related with metabolic disorders associated with metabolic syndrome (MS). **Aim:** Evaluate the role of the Gly972Arg polymorphism in the IRS1 gene in prepubertal children with cardiometabolic risk factors. **Methods:** We studied 279 children between 2-12 years of age, divided in groups 3 groups: a) obese children without insulin resistance (IR) (n=135), b) obese children with IR (n=80) and c) healthy children as controls (n=64). Basal and postprandial glucose, insulin, triglycerides, total and fractionated cholesterol and genotype frequency of the Gly972Arg SNP were determined in fasting and postprandial samples in each child. **Results:** 37.5% of the children had IR; in the fasting state, 9.6% had hyperglycemia, 27.3% hypertriglyceridemia and 50.46% low HDL-C. The genotypic frequency was 89% for the Gly / Gly genotype and 11% Gly / Arg genotype. Significant difference was found in the distribution of the different genotypes of the IRS1 gene in children with overweight/obesity without IR and children with overweight/obesity with IR compared to the control group (OR = 4.47; CI 95% = 0.96-16.92; p < 0.05) and (OR = 4.43; CI 95% = 0.93 - 21.00, p < 0.05) respectively. **Conclusion:** Association between the presence of Gly/Arg genotype of the IRS1 gene with overweight/obesity (cardiometabolic risk factor) was observed in the studied children. These children were four times more likely to be overweight/obese than children with Gly / Gly genotype.

**Keywords:** Gly972Arg Polymorphism, IRS1 Gene, Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, obesity.

## INTRODUCCION

La obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI. En 2013, más de 42 millones

de niños menores de cinco años de edad tenían sobrepeso. Si bien el sobrepeso y la obesidad tiempo atrás eran considerados un problema propio de los países de ingresos altos, actualmente ambos trastornos están aumentando en los países de ingresos bajos y medianos, en particular en los entornos urbanos (1).

En Venezuela, el Sistema de Vigilancia Alimentaria y Nutricional (SISVAN), dependiente del Instituto Nacional de Nutrición (INN), reportó como cifras oficiales para el año 2007, según indicador peso/talla en menores de 15 años, un total de 13,12% sobre la norma (2). El Servicio "Nutrición, Crecimiento y Desarrollo" (NCD) del Hospital de Niños "J.M. de los Ríos", de Caracas reportó, para el año 2011, la atención de 17,05% de niños con malnutrición por exceso y el Centro de Atención Nutricional Infantil de Antimano (CANIA) reportó 21,8% Según el estudio Situación de Vida y Movilidad Social, 2001 de la Fundación de Estudios sobre Crecimiento y Desarrollo de la Población Venezolana (FUN-DAcredesa), en la década anterior informaron un aumento en la tendencia en el exceso de adiposidad (Obesidad) 5%

1. Licenciada en Bioanálisis. Dra. en Ciencias mención Bioquímica. Profesor Asociado Cátedra de Bioquímica "A" Escuela de Bioanálisis. Coordinador Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas. Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas.
2. Licenciada en Bioanálisis. Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas, Facultad de Medicina, Escuela de Bioanálisis, Universidad Central de Venezuela, Caracas.
3. Licenciada en Bioanálisis. MSc. en Ciencias mención Inmunología. Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas.
4. Licenciada en Bioanálisis. Profesor Asistente Cátedra de Bioquímica "B" Escuela de Bioanálisis. Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas.
5. Médico Pediatra. Servicio de Nutrición Crecimiento y Desarrollo del Hospital de Niños J.M. de los Ríos, Caracas.
6. Licenciada en Bioanálisis. Profesor Instructor Cátedra de Microbiología, Facultad de Medicina, Escuela de Enfermería, Universidad Central de Venezuela, Caracas.

Autor corresponsal: Dra. María Fátima Garcés Da Silva, Telfs: 0212-6053308, 0414-1363868, Fax 0212-6053312. Correo: mariafatimagarcés@hotmail.com

a 11% en escolares de 7 años (3).

Los niños obesos y con sobrepeso tienden a seguir siendo obesos en la edad adulta y tienen más probabilidades de desarrollar a edades más tempranas enfermedades no transmisibles tales como: hipertensión, perfil lipídico anormal, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad cardiovascular aterosclerótica (4-9). El sobrepeso, la obesidad y las enfermedades conexas son en gran medida prevenibles, es por ello que hay que dar una gran prioridad a la prevención de la obesidad infantil.

Estudios realizados sugieren que la obesidad infantil cuando está presente después de los 3 años de edad es asociada con un mayor riesgo de obesidad en la edad adulta aumentando así la incidencia de alteraciones metabólicas asociadas. La obesidad es uno de los componentes más importantes del Síndrome Metabólico (SM), el cual consiste en la asociación de un conjunto de indicadores antropométricos, bioquímicos y fisiológicos (obesidad central, hipertensión arterial, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia compensada, DM2, dislipidemia, hiperglicemia) (4,6,8,10).

Se ha demostrado que el SM tiene su origen en la infancia, por ello, la identificación temprana de los factores de riesgo en sus etapas incipientes, justifican la intervención precoz para prevenir la progresión y por consiguiente la aparición de complicaciones. Existen discrepancias en cuanto al diagnóstico del SM lo cual ha generado dificultad al establecer las implicaciones clínicas de este síndrome. Sin embargo, se ha demostrado que la prevalencia es mayor en niños, niñas, adolescentes y adultos obesos que en individuos de peso normal (10,11).

La obesidad es una enfermedad multifactorial con una etiología muy complicada. Los factores genéticos juegan un papel importante en el desarrollo de la obesidad primaria. Pueden ser responsables de hasta el 40% de las causas que conducen a la obesidad. Hay un gran número de genes que afectan a la ingesta de alimentos y el gasto energético, estos son modulados por factores ambientales relacionados con el estilo de vida (dieta rica en calorías y grasas saturadas y pobre en fibras, sedentarismo) (12,13). Entre los genes candidatos de riesgo para el desarrollo de enfermedades metabólicas no transmisibles, está el gen del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS1).

El IRS-1 constituye un elemento clave en la cascada de señalización de la insulina lo que ha motivado el estudio del aporte de sus variantes génicas a la susceptibilidad genética de la DM 2. El IRS-1 es fosforilado por la quinasa del receptor de la insulina, posteriormente se une a la fosfatidil inositol 3 quinasa, lo cual provoca la activación de la vía que controla el transporte de glucosa estimulado por la insulina (14). El posible papel del gen del IRS-1 en la DM 2 ha sido estudiado en modelos animales experimentales y en humanos

El polimorfismo Gly972Arg del IRS-1 es una variante común de este gen. Se ha reportado que en las células secretoras de insulina, que sobre expresan la variante Gly972Arg

del IRS-1, existe una disminución de la secreción de insulina estimulada por la glucosa y las sulfonilureas (15). Existen reportes de que la variante Arg972 empeora la señalización de la insulina (16). En algunos sujetos con tolerancia a la glucosa normal, el polimorfismo Gly972Arg se ha asociado a una disminución de la secreción de insulina por las células beta en respuesta a la glucosa, sin disminución de la sensibilidad a la insulina (17). De esta forma, se ha planteado que el polimorfismo Gly972Arg representa una variante génica con repercusión funcional en dos elementos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de la DM2: la resistencia a la insulina y la disfunción de la célula beta (17).

Teniendo en cuenta estos antecedentes se exploró el papel del polimorfismo y Gly972Arg del gen IRS-1 en la susceptibilidad genética para la obesidad y resistencia a la insulina, en un grupo de niños pre-púberes.

## MÉTODOS

El presente trabajo corresponde a un estudio descriptivo y correlacional de un grupo de niños pre-púberes con factores de riesgo para enfermedad cardiometabólica (obesidad, resistencia a la insulina y/o dislipidemias) y niños sanos.

*Normas de bioética:* El protocolo del estudio se realizó bajo las normas de ética establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para trabajos de investigación en humanos y la declaración de Helsinki ratificada por la 29th World Medical Assembly, Tokio 1995. Contó con la aprobación del Comité de Bioética de la institución y con el consentimiento informado de los padres o representantes de los niños del estudio.

*Población de estudio:* La población en estudio estuvo conformada por 279 niños pre-púberes agrupados en 116 niñas y 163 niños, con edades comprendidas entre 2-12 años, con maduración sexual Tanner I determinado por las características de glándula mamaria, vello axilar y pubiano en las niñas, y genitales, vello axilar y pubiano en los varones (18). Los niños con sobrepeso u obesidad acudieron al Servicio de Nutrición Crecimiento y los niños aparentemente sanos normopeso al Triaje del Hospital de Niños "Dr. J.M de los Ríos".

Los niños fueron clasificados según las variables antropométricas y bioquímicas en 3 grupos: 1) grupo de niños con obesidad exógena según el diagnóstico nutricional integral dado por signos clínicos y antropométricos de dimensión y composición corporal: Índice de Masa Corporal (IMC), Peso/Talla, Área Grasa, sin resistencia a la insulina. 2) grupo de niños con obesidad y resistencia a la insulina según los resultados obtenidos de glicemia e insulina en ayunas y aplicando el modelo de registro homeostático (HOMA IR = Insulina (mU/L) x Glicemia (mmol/L) / 22.5, se considera RI si el HOMA > 3,0) (19); y 3) grupo de niños control (normopeso, sin alteraciones bioquímicas, ni inmunológicas).

A cada niño del protocolo con sobrepeso/obesidad y niño sano, se le extrajo una muestra de de sangre en ayuna (de 8

– 10 horas aproximadamente). A los niños con obesidad se les suministró una carga de glucosa oral (Glycolab®) a razón de 1,75 mg/kg de peso en 5 minutos, hasta una dosis máxima de 75 g de glucosa. Los participantes se mantuvieron en reposo; transcurridas dos horas se procedió nuevamente a extraer 5ml de sangre que corresponde a la muestra postcarga para la determinación inmediata de glicemia y posterior de insulina.

**Criterios de exclusión:** Niños desnutridos, con infecciones agudas o crónicas, evidencia de inmunodeficiencia primaria o secundaria y obesidad endógena.

**Evaluación y diagnóstico nutricional antropométrico:** Todos los niños fueron pesados y tallados siguiendo las técnicas de antropometría del Programa Internacional de Biología (20). Para la evaluación antropométrica de la malnutrición por exceso se consideraron los siguientes indicadores: Peso/talla, IMC/edad, y Área Grasa/edad. La ubicación de estas variables se realizó en los gráficos correspondientes a la OMS y al Estudio Transversal Caracas (empleados en el Servicio de Nutrición) considerando como puntos límites: sobrepeso  $\geq p90$  - $<p97$ , obesidad  $\geq p97$  para ambas referencias. La intensidad de la obesidad se determinó por el porcentaje de exceso de peso ideal para la talla: Sobrepeso  $>10$ - 20%, Obesidad leve  $>20$ -30%, Obesidad Moderada  $>30$ -40% y Obesidad Grave  $>40\%$  (21,22)

**Evaluación socioeconómica:** Se estimó la condición socio-económica de las familias de procedencia de los niños empleando el método Graffar-Méndez Castellano (23).

**Recolección y procesamiento de muestras sanguíneas:** A cada niño se le extrajo con jeringa estéril 8 mL de sangre total que se colocó en un tubo con anticoagulante EDTA y un tubo sin anticoagulante. Las muestras sin anticoagulante fueron centrifugadas en un lapso no mayor de 30 minutos a 3000 xg en una centrífuga refrigerada a 4°C por 15 min y el suero congelado a -20°C hasta su procesamiento. Las muestras con anticoagulante fueron conservadas en refrigerador a una temperatura no mayor de los 8°C hasta realizar la extracción del ADN. Determinaciones de laboratorio: Se determinó glucosa, colesterol y triglicéridos empleando un equipo automatizado marca DuPont Dimension XL (DuPont companies, New Town, Escocia). Electroforesis de colesterol en equipo automatizado de Helena Laboratories SAS-1 (Helena Laboratories, Texas, USA). Empleando inmunoensayo enzimático adsorbente (ELISA), se determinó Insulina (DRG International, Marburg, Alemania). Los criterios de clasificación para las variables bioquímicas estudiadas (24-26) se muestran en la Tabla 1.

**Genotipificación:** Se realizó extracción de ADN de las muestras por el método de “Bunce” (27) modificado y almacenadas a -20°C hasta la amplificación del ADN, la cual fue hecha por medio de la técnica de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) anidada, con modificaciones de la técnica descrita por Baroni et al (28,29) donde se realiza una primera PCR utilizando un volumen final de 25  $\mu$ L, que contiene 0.4  $\mu$ g de ADN genómico, 1,5 mmol/L de MgCl<sub>2</sub>, 0,2 mmol/L de

dNTPs, 0,4  $\mu$ mol de cada primer, 5 $\mu$ L Buffer 5x Green (PROMEGA) y 1.25 U de Taq Polimerasa (PROMEGA), en un termociclador (Lab Cycler de Senso Quest, Alemania), utilizando los siguientes primers externos: Forward: 5'-CAAGGC-CAGCACCTTACCTC-3' y Reverse: 5'-GGCTCACCTCCTCTGCAGC-3' que abarcan una región de 479 pares de bases. Las condiciones de la primera PCR constan de los siguientes pasos: desnaturalización a 94°C por 10 minutos, seguido de 35 ciclos de desnaturalización de 94 °C por 1 minuto, alineamiento a 62°C por 1 minuto, extensión a 72°C por 1 minuto y una extensión final a 72°C por 10 minutos.

Posteriormente se realizó una segunda PCR con 2 $\mu$ L de una dilución 1:10 del producto de la primera PCR, utilizando los siguientes primers internos: Forward: 5'-CTTCTGTCAGGTGTCCATCC-3' y Reverse: 5'-TGGCGAGGTGTCCACGTAGC -3' que abarcan una región de 263 pares de bases. Las condiciones de la segunda PCR constan de los siguientes pasos: desnaturalización a 94°C por 10 minutos, seguido de 35 ciclos de desnaturalización de 94 °C por 1 minuto, alineamiento a 60°C por 1 minuto, extensión a 72°C por 1 minuto y una extensión final a 72°C por 10 minutos. La calidad del producto de amplificación fue verificada mediante una electroforesis en gel de agarosa al 2%.

Los polimorfismos fueron detectados a través de una RFLP (polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción), utilizando la enzima de restricción BsoI para la digestión. Las muestras digeridas fueron separadas por electroforesis en gel de poliacrilamida y visualizadas por tinción con nitrato de plata y visualizadas en un sistema de fotodocumentación digital, equipo Uvitec (Gel Documentation Uvitec Limited, USA).

#### **Análisis Estadístico**

Los resultados se expresaron como la media ( $\bar{X}$ ) más o menos una desviación estándar ( $\bar{X} \pm 1DS$ ), se empleó el programa Excel 2007 (Copyright Microsoft Office, Washington, USA) para estadística descriptiva. La frecuencia alélica (FA) y frecuencia genotípica (FG) del gen en estudio, fue obtenida por conteo directo a partir de los fenotipos asignados a cada individuo. Las comparaciones entre variables se hicieron empleando la prueba ANOVA, se consideró la diferencia como estadísticamente significativa cuando  $p < 0,05$ . Para el análisis estadístico se usaron tablas de contingencia simple, evaluando la asociación entre las variables del estudio y el polimorfismo Gly972Arg por Chi<sup>2</sup> y odds ratio (OR). Para determinar las relaciones entre alelos del gen estudiado y la enfermedad también se realizan pruebas de ANOVA, evaluando la asociación entre las variables del estudio y el alelo del gen mencionado. Se consideró como significativo un  $p < 0,05$ .

#### **RESULTADOS**

En la Tabla 2 se presentan los parámetros bioquímicos de los niños participantes en cuanto a niveles de: glicemia, insulina, colesterol total y fraccionado, triglicéridos, representando los valores como media  $\pm$  desviación estándar. Como se

Tabla 1. Criterios de Clasificación de Parámetros Bioquímicos

Parámetro	Referencia	Criterio Diagnóstico
Glucosa en ayunas	Asociación Americana de Diabetes (ADA)(24)	Normoglicemia: glucemia menor a 100 mg/dL. Alteración de la glucemia en ayunas (AGA): glucemia entre 100 mg/dL y 126 mg/dL. Alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG): glucemia 2 horas después de sobrecarga oral de glucosa entre 140 mg/dL y 199 mg/dL.
Colesterol Triglicéridos	Fundacredesa, Proyecto Venezuela (25)	En rango normal: igual o mayor al p.10 y menor a p.75. En zona de riesgo: igual o mayor a p.75 y menor a p.90. En rango elevado: igual o mayor a P90P90.
LDL-c	Panel de expertos del Programa Nacional de enseñanzas sobre Colesterol para niños y adolescentes (26)	Aceptable: menos de 110 mg/dL Límite: Entre 110 mg/dL y 129 mg/dL Alto: Igual o mayor a 130 mg/dL
HDL-c	Panel de Expertos del Programa Nacional de Enseñanzas sobre Colesterol para Niños y Adolescentes (26).	Adecuado: igual o mayor a 35 mg/dL

Tabla 2. Características bioquímicas de los niños en estudio por grupo

Parámetros	Niños control (n=64)	Niños con sobrepeso/obesidad sin RI (n=135)	Niños con sobrepeso/obesidad y RI (n=80)
Glucosa Basal (mg/dL)	90,30 ± 8,51	84,91 ± 9,08	95,54 ± 26,31
Glucosa Post Prandial (mg/dL)	-----	91,00 ± 14,88	94,41 ± 16,85
Insulina Basal $\mu$ UI/MI	6,07 ± 2,59	9,42 ± 3,17***	21,53 ± 10,32***
Insulina Post Prandial $\mu$ UI/mL	----	31,78 ± 20,40	49,94 ± 26,21
HOMA	1,35 ± 0,59	1,97 ± 0,67	4,93 ± 2,21**
Colesterol (mg/dL)	136,81 ± 19,47	167,61 ± 39,21***	182,43 ± 38,82***
HDL-c (mg/dL)	45,34 ± 9,52	38,87 ± 11,83***	41,12 ± 12,33**
VLDL-c (mg/dL)	12,36 ± 5,16	20,04 ± 11,52***	24,15 ± 13,14***
LDL-c (mg/dL)	80,97 ± 16,80	108,72 ± 33,57***	116,74 ± 36,14***
TG (mg/dL)	61,89 ± 25,93	89,10 ± 49,24***	81,57 ± 38,26***

\*\* p < 0,01 con respecto al grupo control \*\*\* p < 0,001 con respecto al grupo control

puede apreciar tanto en el grupo de niños con sobrepeso/obesidad sin RI como en el grupo de niños con sobrepeso/obesidad y RI la concentración de insulina basal, la concentración de colesterol total, la concentración de LDL-c y el índice HOMA estuvieron significativamente incrementados con respecto a las concentraciones e índice observado en el grupo de niños sin factores de riesgo o control. En relación a la concentración de triglicéridos, se observó que la concentración de los mismos estaba significativamente elevada en el grupo de niños con obesidad y resistencia a la insulina (81,57 ± 38,26) con respecto al grupo de niños sin factores de riesgo (61,89 ± 25,93) (Tabla 2). Por otra parte, se encontró una correlación positiva entre los niveles de insulina y la hipertrigliceridemia ( $r = 0,429$  p < 0,05).

Del total de niños con algún grado de obesidad se encontró que 43,98% presentaba obesidad grave, seguido de 29,17% con obesidad moderada, 16,20% sobrepeso y 10,65% obesidad leve.

La relación entre los parámetros bioquímicos y el grado de obesidad se muestra en la Tabla 3. A medida que aumentó el grado de obesidad aumentaron los niveles de insulina en ayunas y postprandiales con un p < 0,05. Además se encontró una correlación positiva entre la adiposidad y los niveles de insulina ( $r = 0,320$  p < 0,05). No se encontraron diferencias entre los niveles de glucosa en ayunas y postprandiales, HOMA, colesterol y sus fracciones y los triglicéridos según el grado de obesidad. Por otra parte se encontró correlación positiva entre los niveles de triglicéridos y los niveles de insulina en ayunas ( $r = 0,429$  p < 0,05), además de una correlación positiva entre los niveles de insulina y la severidad de la obesidad ( $r = 0,320$  p < 0,05).

#### Tipificación de la variante Gly972Arg del gen IRS1

En la figura 1 se visualizan los productos amplificados correspondientes a la región del gen IRS1 que posee la variante Gly972Arg. Posteriormente, los productos amplificados fueron digeridos con la enzima de restricción BsoI (PROMEGA), visualizándose en geles de poliacrilamida al 10%, coloreado con nitrato de plata. Observándose cinco bandas: 159 pb, 108 pb, 81 pb, 51 pb y 23 pb correspondiente al genotipo Gly/Arg y tres bandas, una de 159 pb, 81 pb y 23 pb correspondiente al genotipo Gly/Gly (Figura 2)

#### Frecuencia del Polimorfismo Gly972Arg del gen IRS1

En la población en estudio la distribución genotípica del polimorfismo Gly972Arg del gen IRS-1, está en equilibrio de Hardy Weinberg (prueba X<sup>2</sup>, p > 0,05). Sólo se observó la presencia de dos (Gly/Gly, Gly/Arg) de los tres genotipos po-

Tabla 3. Parámetros bioquímicos de los individuos según el grado de obesidad

Parámetros	Niños control (n=64)	Sobrepeso (n=35)	Obesidad leve (n=23)	Obesidad moderada(n=63)	Obesidad Grave (n=95)
Glucosa Basal (mg/dL)	90,30 ±8,51	89,75 ±8,21	87,32 ± 20,69	86,80 ± 11,66	88,08±12,21
Glucosa Post Prandial (mg/dL)	----	91,59± 16,47	90,67 ± 15,45	92,66 ±15,29	92,86±15,96
Insulina Basal µUI/mL	6,07 ± 2,59	9,95 ± 4,70	14,56 ±7,32	13,31 ±5,71	16,24±9,13*
Insulina Post Prandial µUI/mL	----	30,91 ± 18,07	35,34 ± 17,62	36,71± 23,65	42,30±25,95
HOMA	1,35 ± 0,59	2,25 ± 1,12	2,82 ± 1,49	2,80 ± 1,31	3,33±2,00
Colesterol (mg/dL)	136,81 ± 19,47	172,5 ± 47,20	173,18 ± 53,29	167,21 ±35,55	177,80±37,21
HDL-c (mg/dL)	45,34 ± 9,52	43,88 ± 15,00	40,67 ±13,97	36,27 ±10,11	40,56±10,96
VLDL-c (mg/dL)	12,36 ± 5,16	21,16 ± 13,91	16,38 ± 7,73	22,99 ± 11,40	21,56±12,95
LDL-c (mg/dL)	80,97 ± 16,80	105,09 ± 34,09	122,68 ±44,90	110,61 ±30,88	116,97±34,16
TG (mg/dL)	61,89 ± 25,93	91,67 ± 37,00	85,14 ± 40,28	100,83 ±52,53	100,31±58,08

\*\* p < 0,01 con respecto al grupo control

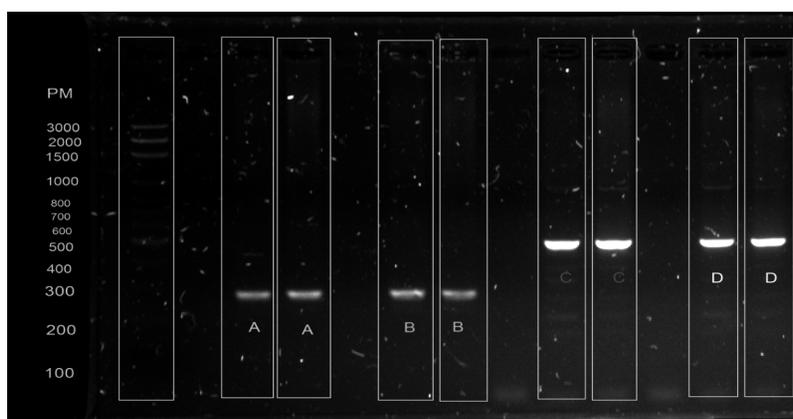


Figura 1. Visualización de los productos amplificados correspondientes al gen IRS1, mediante electroforesis en gel de agarosa al (2%) en buffer TBE 1X, coloreado con SYBR@SAFE. El pozo número 1 corresponde al marcador molecular (MP) de 100 pb (PROMEGA). Los carriles 3, 4, 6 y 7 corresponden a los productos amplificados (263 pb) con los primers internos; mientras que los carriles 9, 10, 12 y 13 corresponden a los productos amplificados (479 pb) con los primers externos de muestras de los niños del estudio.

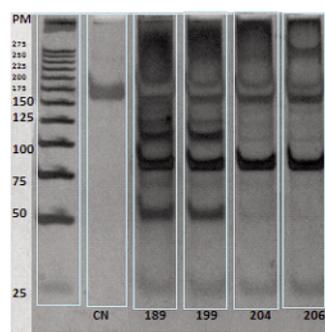


Figura 2. Visualización de los productos obtenidos de la digestión del producto amplificado de 263 pb del gen IRS1 con la enzima BsoI, mediante electroforésis en gel de poli-acrilamida (10%) en buffer TBE 1X. El pozo número 1 corresponde al marcador molecular (MP) de 25 pb (PROMEGA). El carril CN corresponde al control negativo. Los carriles indicados como 189, 199, 204 y 206 corresponden a muestras de niños incluidos en el estudio. Las muestras 189, 199 presentan el genotipo Gly/Arg y las muestras 204 y 206 el genotipo Gly/Gly.

sibles (Gly/Gly, Gly/Arg, Arg/Arg), presentando el genotipo Gly/Gly la mayor frecuencia (90%), seguido por el genotipo Gly/Arg (10%).

Se demostró que existe una diferencia significativa en la distribución de los diferentes genotipos del gen de IRS1 en el grupo de niños sobrepeso/obesidad sin RI y el grupo de niños

sobrepeso/obesidad con RI con respecto al grupo de niños control. Se observó una frecuencia incrementada del genotipo Gly/Arg en los niños sobrepeso/obesos versus los niños sanos (OR=4,47; IC 95%=0,96-16,92; p < 0,05) y (OR=4,43; IC 95%=0,93-21,00; p < 0,05) respectivamente, mientras que la frecuencia del genotipo Gly/Gly está incrementada en niños sanos versus los niños con sobrepeso/obesidad sin RI y sobrepeso/obesidad con RI (OR=0,22 ; IC 95%=0,04-1,06; p < 0.05) y (OR=0,23 ; IC 95%=0,03-1,16; p < 0.05) respectivamente.

No se observó diferencia significativa en los parámetros bioquímicos de los niños del estudio agrupados por genotipo (Tabla 5).

### DISCUSION

Los estudios de genes candidatos constituyen una de las estrategias para abordar el conocimiento de las bases genéticas de enfermedades multifactoriales. Permiten estudiar variantes polimórficas de genes involucrados en la patogenia, genes que expresan proteínas con funciones conocidas en los procesos bioquímicos relacionados con el desarrollo de la enfermedad. El IRS1 podría ser considerado un gen candidato para el que se podría establecer las bases genéticas para el desarrollo de enfermedades como la DM2, teniendo en cuenta su importante función en el mecanismo de acción de la insulina. Sus variantes génicas podrían incidir potencialmente en el desarrollo de la obesidad, resistencia a la insulina y en la patogenia de la DM2.

La asociación entre el polimorfismo Gly972Arg del IRS1 y la DT2 ha sido explorado para distintas poblaciones. El papel de este polimorfismo en la patogenia de la DM2 muestra gran variabilidad entre los diferentes grupos poblacionales

Tabla 4: Frecuencias genotípicas y alélicas del gen IRS1 en los grupos de niños en estudio.

Grupos en estudio	Niños control (n=64)	Niños sobrepeso/obesidad sin RI (n=135)	Niños sobrepeso/obesidad con RI (n=80)	Total (n= 279)
<b>Genotipo</b>				
Gly/Gly	97 (62)	87 (118)	88 (70)	90 (250)
Gly/Arg	3 (2)	13 (17)	12 (10)	10 (29)
<b>Alelo</b>				
Gly	98 (126)	94 (253)	94 (150)	95 (529)
Arg	2 (2)	6 (17)	6 (10)	5 (29)

NOTA: Los valores mostrados en paréntesis representan el número de veces que se repite el alelo o el número de individuos portadores del genotipo para el sitio polimórfico estudiado. La frecuencia está expresada en porcentaje.

Tabla 5. Parámetros bioquímicos de los niños en estudio según su genotipo

Parámetros	Gly/Gly (n=249)	Gly/Arg (n=30)
Glucosa Basal (mg/dL)	89,64 ± 17,19	85,31 ± 8,41
Glucosa Post Prandial (mg/dL)	92,85 ± 16,03	88,33 ± 12,74
Insulina Basal µUI/mL	13,45 ± 8,88	14,48 ± 12,61
Insulina Post Prandial µUI/mL	39,97 ± 25,23	33,2 ± 20,32
HOMA	2,68 ± 1,94	2,75 ± 2,06
Colesterol (mg/dL)	164,32 ± 39,44	168,90 ± 36,39
HDL-c (mg/dL)	40,99 ± 11,58	42,27 ± 12,26
VLDL-c (mg/dL)	18,56 ± 11,41	22,05 ± 15,13
LDL-c (mg/dL)	104,44 ± 34,53	110,12 ± 29,42
TG (mg/dL)	89,76 ± 52,61	96,31 ± 59,68

estudiados. Para algunas de ellas el alelo Arg972 se asocia a la elevación de los niveles de glucosa, en otras a una alteración de la tolerancia a la glucosa (29) y en algunas a la DT2. Un meta-análisis publicado en el año 2003 que incluyó 27 estudios independientes, realizados con distintas poblaciones (mayoritariamente de origen caucásico), mostró un incremento en el riesgo de desarrollar DM2 en los sujetos portadores del alelo Arg972. Sin embargo, estudios posteriores, en los que se incluyó un número grande de casos y controles, no lograron corroborar estas asociaciones, por lo cual el papel de esta variante polimórfica en la patogénesis de la DM2 sigue siendo un aspecto controversial dependiendo del grupo poblacional estudiado (30).

Existe una asociación directa entre la obesidad y la resistencia a la insulina en niños. Hoy en día se considera que la RI crónica mantenida, es el rasgo común de numerosas enfermedades metabólicas y no metabólicas, como la DM2, la obesidad, la hipertensión arterial, las dislipemias o la enfermedad cardiovascular (31).

El presente estudio muestra que los niños con sobrepeso/obesidad sin RI y los niños con sobrepeso/obesidad con RI tienen una tendencia a presentar valores elevados

de colesterol total y triglicéridos y valores bajos de HDLc, lo que los predispone a padecer dislipidemias, lo cual corresponde a uno de los componentes más frecuentes del SM en niños, adolescentes y adultos. Existe una correlación positiva entre los niveles de insulina y la hipertrigliceridemia lo que se evidencia en los valores de triglicéridos de los niños con sobrepeso/obesidad sin RI y niños con sobrepeso/obesidad con RI con respecto al grupo de niños control.

Aun cuando el LDLc no ha sido considerado como criterio diagnóstico del SM, se ha propuesto que su determinación se realice como rutina en niños y jóvenes obesos para

lograr la identificación temprana de niveles elevados de esta fracción del colesterol, la cual constituye un factor de riesgo en la aparición de enfermedades cardiovasculares y de lesiones arteroescleróticas a edades tempranas de la vida (31, 32). En este estudio, los niños con sobrepeso/obesidad sin RI y los niños con sobrepeso/obesidad y RI presentan niveles de LDL-c elevados significativamente al comparar con el grupo control, lo que indica que presentan una elevación de la fracción aterogénica del colesterol.

De acuerdo a los resultados obtenidos de cada uno de los factores de riesgo cardiometaabólico (Colesterol total y fraccionado, TG, insulina e índice HOMA), se observa una correlación positiva entre los niveles de insulina y la severidad de la obesidad.

Se encontró una prevalencia elevada de factores de susceptibilidad a desarrollar SM en los niños del estudio, siendo el componente más prevalente la obesidad, seguida de bajos niveles de HDL-c, hipertrigliceridemia y alteración de la glucemia en ayunas. Un estudio realizado en niños y adolescentes chilenos obtuvo como resultados que el componente más prevalente para el SM fue la obesidad abdominal (76,3%), seguida de la hipertrigliceridemia (39,1%) y el menos prevalente fue la hiperglicemia en ayunas (3,7%). En Venezuela existen pocos estudios sobre SM, Acosta y colaboradores (33) reportaron en 2006 una prevalencia de 13% en adolescentes (12 a 18 años) de la zona rural del estado Falcón utilizando los criterios del ATP III. Por otra parte, Lozada y col (34) reportaron en 2008 una prevalencia de SM de 13,6% en adolescentes pertenecientes a dos unidades educativas de Valencia. En niños y adolescentes obesos de Valencia, Estado Carabobo se encontró que una alta proporción de los mismos cumplían con tres criterios diagnósticos del SM (35).

El SM muestra una importante asociación con la RI y el riesgo de presentarlo se triplica en los niños con insulina basal y HOMA > p75. La relación entre la RI y el riesgo cardiovascular, viene dado por el doble compromiso del metabolismo glucídico y lipídico (36). Existe una competencia entre la captación periférica y el transporte de glucosa y grasa, que contribuye a la hiperglicemia y a una mayor movilización y

depósito de grasa, disminuyendo aún más la captación y metabolismo de la glucosa (36). El hiperinsulinismo compensatorio, produce una hiperrespuesta del sistema nervioso simpático que explicaría la HTA asociada (37) y un compromiso en la síntesis y acción del óxido nítrico (ON) con el consecuente daño endotelial (38). Se debe destacar que el daño endotelial se presentan en sujetos que aún no manifiestan los trastornos del SM y que la dislipidemia asociada contribuye a acelerar el proceso aterosclerótico vascular (38).

Diversos trabajos han demostrado que el SM está presente en la infancia y la adolescencia, siendo la obesidad y la resistencia a la insulina asociada, los dos factores determinantes para su desarrollo (31). Aún más, el SM en la etapa pediátrica condiciona la aparición de cambios a nivel del endotelio, precursores de arteroesclerosis y DM2 (31,39).

Investigaciones anteriores relacionadas con el estudio de familia y poblacionales muestran que el SM está influenciado por un fuerte componente genético, con una gran variabilidad entre diferentes poblaciones a nivel mundial. Al mismo tiempo, se ha demostrado que el efecto de la interacción entre factores genéticos y ambientales es mayor que el de estos dos componentes al actuar de manera separada.

Por lo anteriormente expuesto, es de vital importancia establecer lineamientos para la definición e identificación temprana de los factores de riesgo considerados como cardiometabólicos en sus etapas iniciales e imperceptibles para los individuos que lo padezcan, para lograr una intervención precoz que permitan la prevención de su progresión y la aparición de las posteriores complicaciones en el estado de salud del individuo. Por otro lado, los factores genéticos son importantes en el comportamiento de la grasa corporal en respuesta a alteraciones crónicas en el balance energético y una variedad de genes que regulan el metabolismo en los adipocitos pueden predisponer al sujeto al desarrollo de la obesidad, el cual es uno de los componentes del SM (40).

En este estudio se evidencia una elevada frecuencia del genotipo Gly/Gly en los niños control, los niños con sobrepeso/obesidad sin RI y niños con sobrepeso/obesidad con RI, sin embargo, el genotipo Gly/Arg presenta una mayor frecuencia en los grupos de niños con sobrepeso/obesidad sin RI y niños con sobrepeso/obesidad con RI en comparación con el grupo de niños control, lo que apoya el papel que podría tener este genotipo en el desarrollo de obesidad. Se observa una total ausencia del genotipo Arg/Arg similar a los resultados obtenidos en otros estudios (41,42).

Los niños con sobrepeso/obesidad sin RI y los niños con sobrepeso/obesidad con RI que presentan el genotipo Gly/Arg tienen un OR elevado con significancia estadística, sugiriendo que la presencia de este genotipo confiere susceptibilidad al desarrollo de algún grado de obesidad y RI, mientras que la frecuencia del genotipo Gly/Gly está incrementada en niños sanos versus los niños con sobrepeso/obesidad sin RI y sobrepeso/obesidad con RI, sugiriendo que la presencia de este genotipo podría conferir protección contra el desarro-

llo de obesidad y RI.

Varios estudios han encontrado asociación entre el polimorfismo Gly/Arg con la DM2, resistencia a la insulina, obesidad y mal control glucémico. Huri y col. reportan en portadores del genotipo Gly/Arg un OR 4.48; IC 95 % [1.2-16.7] P = 0.03 para el desarrollo de RI y un OR 6.04; IC 95 % [0.6-64.6] P = 0.02 para un empeoramiento del control glucémico en pacientes con DM2 (43). Por otra parte, Martínez-Gómez encontraron en individuos mexicanos una asociación entre el polimorfismo Gly/Arg y la DM2 con un OR = 2.43, IC 95% CI [1.12-5.26] (44). En un estudio realizado por Alharbi y col encontraron un incremento en la frecuencia del polimorfismo Gly/Arg en mujeres con diabetes gestacional comparado con las que no presentaban diabetes (45).

Sin embargo existen investigaciones que han obtenido resultados distintos a los de este estudio, como el de Arikoglu y col que no observaron asociación entre el polimorfismo Gly/Arg con la RI y la DM2 en individuos turcos no obesos (46). Además Bodhini y col no encontraron diferencias en la distribución del polimorfismo Gly/Arg en individuos con tolerancia normal a la glucosa y con DM2 en la población india (47).

La insulina es una hormona clave para el comienzo de una gran variedad de actividades metabólicas mediante su unión al receptor de insulina y propia activación intrínseca de tirosinasa. Este evento lleva a la fosforilación de residuos de tirosina de una variedad de proteínas de anclaje dentro de las que se encuentran las proteínas del sustrato del receptor de insulina (IRS) (48).

El sustrato 1 del receptor de insulina (IRS) es el principal sustrato para el receptor de insulina y regula la señalización de la vía de la insulina a los largo del músculo esquelético, el tejido adiposo y vascular. El IRS-1 es a su vez fosforilado en sus múltiples residuos de tirosina, haciendo de él un promotor gen en potenciar la susceptibilidad a la resistencia de insulina de origen genético y DT2 (48).

La sustitución del Gly972Arg causa un deterioro de la asociación del IRS-1 con la actividad cinasa del fosfatidilinositol-3 (16). En uno de los estudios realizado por Marchetti y col. (41) se muestra que la sensibilidad de insulina (evaluada mediante la técnica de Clamp hiperinsulinémico) mostro una reducción significativa en los pacientes portadores de la variante Arg972 comparado con los pacientes del genotipo salvaje (Gly/Gly). Además portadores de este polimorfismo presentaban varios rasgos del SM, incluyendo niveles elevados de triglicéridos, ácidos grasos, relación colesterol total/HDL-c, y presión arterial. Estos resultados se encuentran en línea con estudios previos donde se informa la presencia de portadores con la variante Arg 972 con un IMC significativamente más alto, insulina en ayuna elevada, RI y triglicéridos en plasma elevado (15, 28,30).

La sustitución del aminoácido Arg en el codón 972 del IRS1 es el primero identificado que puede generar defectos en un solo gen involucrado en la señalización de insulina, produ-

ciendo resistencia de insulina periférica y daño en la secreción de insulina, dos de los componentes importantes en la patogénesis de la DM2 (15). En estudios realizados in vivo se ha informado sobre una asociación entre la variante Arg972 del IRS1 y resistencia a la insulina y la secreción reducida de insulina (16,17,49).

No se observaron diferencias significativas entre los individuos que presentan el genotipo Gly/Gly con respecto a los individuos que presentan el genotipo Gly/Arg en cuanto a los parámetros bioquímicos estudiados.

Los resultados obtenidos apoyan lo expuesto anteriormente, donde se observa que la expresión del polimorfismo Gly972Arg del gen IRS1 se encuentra en relación con la presencia de obesidad, aumentando el riesgo de la población estudiada a desarrollar enfermedades cardio-metabólicas como DM2, dislipidemias y aterosclerosis. Al ser la RI y la obesidad catalogados como uno de los principales factores desencadenantes del SM, predisponen a estos niños a desarrollar este síndrome en la edad adulta.

Los resultados obtenidos en este estudio, pueden asociar el polimorfismo Gly972Arg del gen IRS1 con la obesidad que es un factor de riesgo cardiometaabólico que se presenta en el SM, el cual es considerado como marcador de riesgo en el desarrollo de la DM2 y las enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto la presencia de este polimorfismo facilita la identificación temprana de un marcador genético asociado a la susceptibilidad a desarrollar SM, por lo que se deben tomar medidas preventivas en estos niños para evitar el desarrollo de estas patologías y sus consecuencias, entre las que podemos citar los cambios en el estilo de vida (dieta baja en carbohidratos y grasas, realizar ejercicio, entre otras).

## CONCLUSIONES

Este es el primer estudio en niños en el que se encuentra una asociación entre la presencia del genotipo Gly/Arg del gen IRS1 con la obesidad en niños pre-púberes y donde se encuentra que el genotipo Gly/Arg del gen IRS1 confiere a los niños que lo portan 4 veces más riesgo a desarrollar obesidad que los niños con el genotipo Gly/Gly.

## AGRADECIMIENTOS

El proyecto fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH) Proyecto de Grupo N° 09-00-8202-2011/1 y por la Coordinación de Investigación de la Facultad de Medicina. Agradecemos a Grupo Evo-Lab C.A, a los padres o representantes de los niños incluidos en el estudio y al Hospital de Niños "J.M. de los Ríos".

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. Non communicable diseases: a major health challenge of the 21 st century. In: World Health Statistics 2012. Geneva 2012, pp.34-37. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> [consultado en: abril 2014].
2. Instituto Nacional de Nutrición. Sistema de Vigilancia

- Alimentaria y Nutricional, SISVAN Informe Preliminar. Departamento de Vigilancia Epidemiológica. Caracas 2007.
3. Macías de Tomei C. Obesidad. Problema de salud pública. Procedente del Seminario Obesidad y Estilo de Vida, ILSI Nor-Andino. Capítulo Venezuela. Caracas 2003.
4. Castillo C, Le Roy C, Osorio J. Obesidad y síndrome metabólico en niños y adolescentes. *Rev Med Clín Conde* 2012; 23(2):160-164.
5. Villalobos J, Hernández W, Maulino N, Gáffaro de Valera L, García de Blanco M, Merino G, et al. Diabetes tipo 2 en niños y adolescentes. experiencia de la unidad de Diabetes del Hospital de Niños J.M. de los Ríos. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2004;2:18-23.
6. Paoli de Valery M, Pereira A. Síndrome metabólico en el niño y adolescente. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2006; 4(1):1-3.
7. Quijada Z, Paoli M, Zerpa Y, Camacho N, Cichetti R, Villarreal V, et al. The triglyceride/HDL-cholesterol ratio as a marker of cardiovascular risk in obese children; Association with traditional and emergent risk factors. *Pediatr Diabetes* 2008; 9(5):464-471.
8. Macías-Tomei C, Maulino N, L. Machado. Obesidad y Síndrome Metabólico. En: L. Machado, I. Espinoza, R. Santiago (eds.). *Nutrición Pediátrica*. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Editorial Panamericana. 2009, pp. 241-272.
9. Machado L, Macías-Tomei C, Mejías A, Sparano A, Arias Gómez A. Consulta de detección temprana de factores de riesgo cardiometaabólico en pediatría. *Arch Venez Puer Ped* 2013; 76(2):79-84.
10. Pires M, Navas A, Lanzilli P. Síndrome metabólico: Prevalencia y factores de riesgo en escolares. *Arch Venez Puer Ped* 2009;72(2):47-52.
11. Maulino N, Macías-Tomei C, García de Blanco M, Malagola I, Mejías A, Machado de Ponte L et al. Consenso sobre Síndrome metabólico en niños y adolescentes. *Arch Venez Puer Ped* 2009; 72(2):73-77.
12. Stephens JW, Humphries SE. The molecular genetics of cardiovascular disease: clinical implications. *J Inter Medic* 2003; 253:120-127.
13. Dahlman I, Arner P. Obesity and polymorphisms in genes regulating human adipose tissue. *Int J Obes* 2007; 31(11):1629-1641.
14. Boura-Halfon S, Zick Y. Phosphorylation of IRS proteins, insulin action, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296(4):581-591.
15. Porzio O, Federici M, Hribal ML. The Gly972Arg amino acid polymorphism in IRS 1 impairs insulin secretion in pancreatic beta cells. *J Clin Invest* 1999; 104:357-364.
16. Almind K, Inone G, Pedersen O, Kahn CR. A common amino acid polymorphism in insulin receptor substrate-1 causes impaired insulin signalling. *J Clin Invest* 1996;11: 2569-2575.
17. Stumvoll M, Fritsche A, Volk A. The Gly972Arg polymorphism in the insulin receptor substrate-1 gene contributes to variation in insulin secretion in normal glucose tolerant humans. *Diabetes* 2001; 50(Suppl. 1):882-885.
18. Izaguirre de Espinoza I, López de Blanco M. Evaluación del crecimiento y la maduración física. En: L. Machado, I. Espinoza, R. Santiago (eds.). *Nutrición Pediátrica*. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. 1ª.ed. Editorial Médica Panamericana. Caracas 2009, pp. 3-40.
19. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno L, Garagorri J, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children *J Physiol Biochem* 2005; 61(Suppl. 1):381-388.
20. Cusminsky M, Lejarraga H, Mercer R, Martell M., Fescina R.

- Evaluación del Crecimiento del Niño. En: Manual de Crecimiento y Desarrollo del niño. Organización Panamericana de Salud. Washington DC 1993:23-52.
21. Espinoza I. Guía práctica para la evaluación antropométrica del crecimiento, maduración y estado nutricional del niño y el adolescente. Evaluación del Crecimiento. Arch Ven Puer Ped 2004; 67(Suppl. 1):S3-S52.
  22. Soto I, Figueroa O, López A, Nuñez L, Vera L. Crecimiento, Desarrollo y Nutrición. Manual de pautas de diagnóstico y tratamiento Hospital de Niños "J. M. de los Ríos". Bol Hosp Niños 2006; 42(1):25.
  23. Méndez H, de Méndez M. Estratificación Social y Biología Humana. Método Graffar modificado para Venezuela. Arch Ven Puer Ped 1986; 49(4):93-104.
  24. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2005; 28:S37-S42.
  25. Fundacredesa. Bioquímica. En: H. Méndez Castellano (editor). Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humanos de la República de Venezuela. Proyecto Venezuela. Tomo III. Ministerio de la Secretaría. Caracas 1996, pp.1226-1273.
  26. National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. NIH Pub 91-2732 Bethesda, MD 1991, pp. 7-22.
  27. Welsh KI, Bunce M. Molecular Typing for the MHC with PCR-SSP. Rev Immunogenetics 1999; 1: 157-176.
  28. Almind K, Bjorbaek C, Vestergaard H, Hansen T, Echwald S, Pedersen O. Aminoacid polymorphisms of insulin receptor substrate-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1993;342:828-832
  29. Baroni MG, D'Andrea MP, Montali A, Pannitteri G, Barillá F, Campagna F, et al. A Common Mutation of the Insulin Receptor Substrate-1 Gene Is A Risk Factor for Coronary Artery Disease. Arterioscler Throm Vasc Biol 1999; 19:2975-2980.
  30. Burguette-García AI, Cruz-López M, Madrid-Marina V, López-Ridaura R, Hernández-Ávila M, Cortina B, et al. Association of Gly972Arg polymorphism of IRS1 gene with type 2 diabetes mellitus in lean participants of national health survey in Mexico: candidate gene study. Met Clin Exp 2010; 59:38-45.
  31. Steinberger J, Moran A, Hong CP, Jacobs DR, Sinaiko AR. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adults. J Pediatr 2001; 138:469-473.
  32. Kwiterovich P. Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:4200-4209.
  33. Acosta A, García M, Pereira Y, Vargas M, Vásquez O. Prevalencia de síndrome metabólico en adolescentes de 12 a 18 años de una población rural del estado Falcón Venezuela. X Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo – V Curso Panamericano de Obesidad. Margarita, Venezuela 2006. Disponible en: [www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/29172/1/trabajos\\_libre.pdf](http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/29172/1/trabajos_libre.pdf) [consultado en: marzo 2014].
  34. Lozada M, Machado S, Manrique M, Martínez D, Suárez O, Guevara H. Factores de Riesgo asociados al Síndrome Metabólico en adolescentes. Gac Med Caracas 2008; 116(4):323-329.
  35. Marcano M, Solano L, Pontiles M. Prevalencia de hiperlipidemia e hiperglicemia en niños obesos. Riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular? Nutr Hosp 2006;21:474-483
  36. Kelley DE, Williams KV, Price JC, Mc Kolanis TM, Goodpaster BH, Thaete FL. Plasma fatty acids, adiposity and variance of skeletal muscle insulin resistance in diabetes type 2. JCEM 2001; 86:5412-5419.
  37. Burrows R, Weistaub G, Ceballos Z, Gattas V, Leiva L, Lera L, et al. Síndrome metabólico en niños y adolescentes: asociación con sensibilidad insulínica y con magnitud y distribución de la obesidad. Rev Méd Chile 2007; 135:174-181.
  38. Caballero EA. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. Obesity Res 2003; 11:1278-1289.
  39. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TTK, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight hispanic youth and the role of insulin sensitivity. JCEM 2004; 89:108-113.
  40. Machado-Ponte L, Mejías A. Dislipidemia en el niño, niña y adolescente. En: L. Machado-Ponte, I. Izaguirre-Espinoza, R. Santiago (eds). Nutrición Pediátrica. Editorial Médica Panamericana, C.A. Caracas 2009, pp. 273-300
  41. Marchetti P, Lupi R, Federici M, Marselli L, Masini M, Boggi U, et al. Genetic studies polymorphisms in ten non-insulin-dependent diabetes mellitus candidate genes in Tamil Indians from Pondichery. Diabetes Metab 2002; 24:244-250.
  42. Sweeney C, Murtaugh MA, Baumgartner K, Byers T, Giuliano AR, Herrick JS, et al. Insulin-Like Growth Factor Pathway Polymorphisms Associated with Body Size in Hispanic and Non-Hispanic White Women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14(7):1802-1809.
  43. Zaman H, Makmor-Bakry M, Hashim R, Mustafa N, Wan Ngah W. Optimisation of glycaemic control during episodes of severe/acute hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Int J Clin Pharm 2012; 34:863-870.
  44. Martínez-Gómez L, Cruz M, Martínez-Nava G, Madrid-Marina V, Parra E, García-Mena J, et al. A replication study of the IRS1, CAPN10, TCF7L2, and PPARG gene polymorphisms associated with type 2 diabetes in two different populations of Mexico. Ann Hum Genet 2011; 75(5):612-20.
  45. Alharbi K, Khan I, Abotalib Z, Al-Hakeem M. Insulin Receptor Substrate-1 (IRS-1) Gly927Arg: Correlation with Gestational Diabetes Mellitus in Saudi Women. Biomed Res Int 2014; 146495. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3948357/> [consultado en: febrero 2015].
  46. Arikoglu H, Aksoy M, Erkoç D, Asik A, Ipekci S, Iscioglu F. IRS1 gene polymorphisms Gly972Arg and Ala513Pro are not associated with insulin resistance and type 2 diabetes risk in non-obese Turkish population. Meta Gene 2014;2:579-585.
  47. Bodhini D, Radha V, Mohan V. Association study of IRS1 gene polymorphisms with type 2 diabetes in south Indians. Diabetes Technol Ther 2011; 13(7):767-772.
  48. McGettrick AJ, Feener EP, Kahn CR. Human insulin receptor substrate-1 (IRS-1) polymorphism G972R causes IRS-1 to associate with the insulin receptor and inhibit receptor autophosphorylation. J Biol Chem 2005; 280:6441-6446.
  49. Reyes A. Estudio de la prevalencia del SNP Arg972 del gen Sustrat-1 del receptor de insulina (IRS-1) en una muestra de pacientes diabéticos. Genética Humana. IIBCE 2010. Disponible en: <http://www.bib.fcien.edu.uy/files/etd/biol/uy24-14446.pdf>. [consultado en: abril 2014].

## SECUELAS NEUROLÓGICAS POR TRAUMA ELÉCTRICO. A PROPÓSITO DE UN CASO.

María Angelina Lacruz Rengel (1), Claudia Naranjo-Gómez (2)

Recibido: 27-03-2015  
Aceptado: 09-06-2015

### RESUMEN

El trauma eléctrico es poco frecuente en la consulta pediátrica. Sólo corresponde al 1% de las lesiones por quemaduras, siendo más frecuente en niños menores de 6 años, varones, con capacidad de deambulación y exploración autónoma del entorno. El órgano blanco por excelencia de la corriente eléctrica son los nervios, por su baja resistencia. Esto condiciona las múltiples manifestaciones clínicas, en diversos tiempos, pudiendo ser causa de mortalidad, gran morbilidad y secuelas que ocasionan discapacidades con impacto sobre la calidad de la vida del individuo. Se reporta el caso de un lactante menor masculino con trauma por electrocución con neuropatía craneal y periférica, haciendo énfasis en los aspectos fisiopatogénicos, clínicos y paraclínicos de la lesión neurológica. **Conclusión:** La corriente eléctrica tiene como órgano blanco el sistema nervioso central. El trauma eléctrico tiene expresión clínica neurológica variable y puede dejar secuelas que modifican la calidad de vida del niño. Las estrategias de educación en prevención pueden disminuir la ocurrencia de estas lesiones.

**Palabras clave:** trauma eléctrico, fisiopatogenia, secuelas, quemaduras, nervios y prevención.

### Neurological sequels of electrical injury. Clinical report.

### SUMMARY

Electrical trauma is rare in the pediatric clinic. Only 1% of injuries correspond to burns, these being more common in male infants and preschool children with sufficient mobility and autonomy to explore their environment. Nerves are the target organ of electric current, due to their low resistance. This determines multiple clinical manifestations and may be the cause of mortality, high morbidity and sequels that may cause disabilities which impact negatively the child's quality of life. The case of a male infant with trauma by electrocution with cranial and peripheral neuropathy is reported, with particular emphasis on pathophysiological, clinical and paraclinical aspects of the neurological injury. **Conclusion:** Electric trauma has variable clinical neurological expressions and may cause severe sequels that affect the child's quality of life. Educational strategies on prevention can reduce the occurrence of these external injuries.

**Key words:** electrical trauma, physiopathogeny, sequels, burns, nervous, prevention.

### INTRODUCCIÓN

Es importante establecer la diferencia entre el traumatismo causado por electricidad doméstica o "electrocución" y el trauma por electricidad atmosférica o "fulguración". Más aún, el término electrocución en el sentido más estricto se refiere a muerte producida por el paso de una corriente eléctrica a través del cuerpo. Considerando la amplísima gama de afecciones tisulares que produce la corriente eléctrica lo correcto es que se utilice el término de lesión eléctrica o trauma por electricidad (TE) (1-3).

Aunque el trauma por electricidad es poco frecuente en la consulta pediátrica y solamente corresponde al 1% de las lesiones por quemadura, involucra a los lactantes mayores y pre-escolares, predominantemente de sexo masculino, quienes han ganado la capacidad de deambulación y se caracterizan por su ávida exploración (4).

El TE tiene una expresión clínica multisistémica que con

frecuencia es subestimada en su repercusión, siendo que la misma puede ser causa de mortalidad (Síndrome por electrocución), gran morbilidad (quemaduras, rabdomiolisis, insuficiencia renal, accidentes vasculares trombóticos en distintos órganos, etc.) y secuelas que ocasionan discapacidades (sordera, amaurosis, paresias, etc.), con impacto sobre la calidad de vida del pequeño individuo (4)

Muchos autores han considerado a los traumas por electricidad de carácter accidental y por consiguiente, incontrolables e imprevisibles. El nuevo enfoque nosológico de esta patología, habla de lesión externa, susceptible de prevención (4,5).

El objeto de este reporte es la revisión de los aspectos fisiopatológicos, clínicos y paraclínicos de la lesión neurológica en un niño de 10 meses de edad que padece trauma por electricidad.

### CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 10 meses de edad, quien ingresa a emergencia pediátrica con cuadro de 6 horas de evolución secundaria a traumatismo por contacto directo de miembro superior derecho con cable de refrigerador desprovisto de protección aislante, durante 5 min., mientras gateaba. Presentó cianosis y crisis convulsiva tónico-clónica generalizada, la cual se autolimita luego de 8 min. Es trasladado a hospital nivel II donde ingresa en paro cardiorrespiratorio. Se realizan maniobras de reanimación durante 10 minutos con adecuada

1 Pediatra. Neurólogo Infantil. Profesora del Departamento de Puericultura y Pediatría

2 Residente del Tercer Año del Postgrado del Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Primer premio a mejor caso clínico en la modalidad de poster.  
LIX Congreso Nacional de Pediatría 2013

Autor correspondiente:  
María Angelina Lacruz Rengel. e-mail: Lacruz\_rengel@hotmail.com

respuesta, después de lo cual se traslada al Hospital Universitario de los Andes para su manejo.

**Antecedentes:** producto de madre de 29 años de edad, séptima gesta, embarazo no controlado, a término; parto vaginal eutócico, institucional; peso al nacer 2950gr, talla 48cm. Desarrollo psicomotor y pondo-estatural acorde a edad. Esquema de vacunación incompleto. Antecedentes heredo-familiares negados. Casa en zona rural de 2 habitaciones, Servicios tipo letrina, piso en cemento, paredes de bloque, techo de zinc. Padre comerciante, madre alfabeta, ama de casa. Vive con los padres y 4 hermanos.

**Examen de ingreso a emergencia:** Frecuencia cardíaca 145 /min, frecuencia respiratoria 20/min, TA 100/60 mmHg, Temp 36°C, Sat. O2 95%. Peso 10 kg, (P/E: p50-90), Talla 73 cm., (T/E: p10-50). Paciente en malas condiciones generales, Glasgow 9/15, hiporeactivo, letárgico, diaforético, con quejido respiratorio. Piel caliente, mucosa oral semiseca, pupilas isocóricas, normorreactivas, de 3mm de diámetro. Cardiopulmonar: disociación tóraco-abdominal, murmullo vesicular audible en ambos campos pulmonares, no agregados, ruidos cardíacos rítmicos, sin soplos. Resto sin alteraciones. No se evidencian puntos de contacto con electricidad.

Amerita conexión a ventilación mecánica durante 2 días. Se documenta edema cerebral. Presentó 4 episodios convulsivos al 4° y 5° día de hospitalización por lo que se optimiza manejo anticonvulsivo con Difenhidantoina. Valoración cardiológica (al ingreso y previa al alta): Se descarta afección cardíaca secundaria. Valoración por neuropediatría (Día 4): mirada perdida, ausencia de seguimiento visual y reflejos de defensa visual, reflejos fotomotor y consensual presentes hipoaquílicos; seguimiento auditivo conservado. Ataxia troncal que impide la sedestación independiente y monoparesia braquial derecha proximal 3/5, distal 2/5 con restricción para la función manipulativa; ángulos articulares amplios, bufanda grado I bilateral, normoreflexia osteotendinosa, Babinski positivo. Reflejos-cutáneo abdominales superiores medios e inferiores presentes. Sensibilidad conservada. Valoración oftalmológica (día 10): fundoscopia sin alteraciones, se descarta edema papilar.

**Exámenes paraclínicos complementarios:** Tomografía de cráneo simple (día 2): edema cerebral moderado sin otras alteraciones (Figura 1). Electroencefalograma (día 7): trazado anormal paroxístico focal fronto-centro-parietal izquierdo específico. Ritmo basal no bien desarrollado. La presencia de abundante actividad beta se asoció a etiología medicamentosa (Figura 2). Velocidad de conducción nerviosa sensitiva y motora braquial derecha e izquierda conservada (día 10 y 14). Potenciales evocados auditivos (día 14): Hipoacusia leve bilateral. Potenciales Evocados Visuales (PEV) (día 16): Retardo de latencia de la onda p100 bilateralmente con caída de la amplitud del potencial y distorsión de la morfología del PEV. (Figura 3).

El paciente egresa luego de 15 días de hospitalización con apoyo anticonvulsivo y fisioterapia ambulatoria. Seis meses

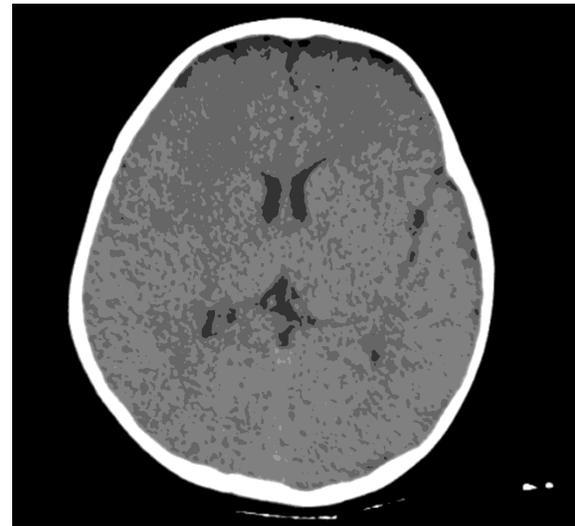


Figura 1. TAC simple de cráneo con datos de edema cerebral leve.

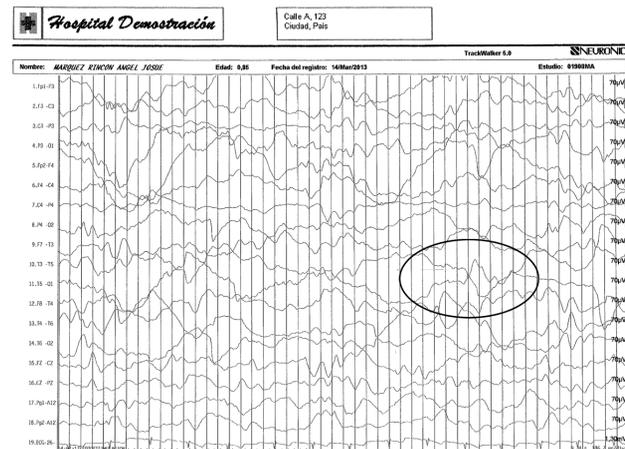


Figura 2 . Electroencefalograma. Actividad paroxística centro-parietal izquierda específica.

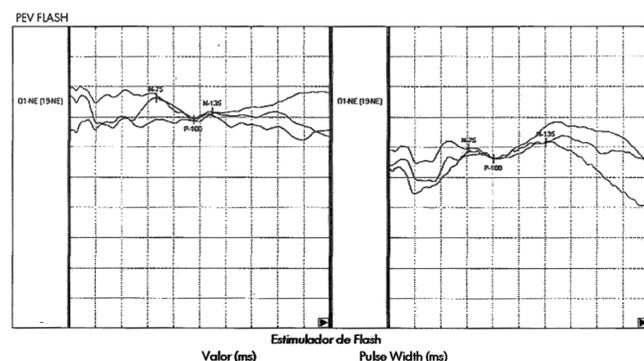


Figura 3. Potenciales evocados visuales: retardo de latencia de la onda p100, caída de la amplitud del potencial y distorsión de la morfología del PEV.

post evento, se revalora en la consulta de neuropediatría donde se constata clínicamente recuperación de la función motora braquial y visual.

**DISCUSION.**

Dos principios físicos permiten entender la fisiopatología de la lesión por CE. La Ley de Ohm y el Efecto Joule. (5)

Las lesiones por electricidad son el resultado de la acción directa de la corriente sobre los tejidos y del calor generado por el pasaje de dicha corriente por diversos tejidos que oponen resistencia, generando un gran potencial eléctrico transmembrana y disrupción de la membrana celular, fenómeno conocido como electroporación (5,6). Esto produce daño principal en células nerviosas y musculares (rabiomilosis), así como en vasos sanguíneos (trombosis) y mucosas. (1,4,5).

Se describen cinco mecanismos por los cuales la CE puede generar lesiones eléctricas: Contacto directo, arco o relámpago, destello o flama, térmico y traumático.

La severidad de la injuria eléctrica depende de varios factores: tipo de corriente (alterna o directa), tensión de la corriente (voltaje), intensidad (amperaje), densidad de corriente (A/cm<sup>2</sup>), resistencia de los tejidos a su pasaje, duración del contacto y el trayecto de la corriente en el cuerpo (6,7).

En el caso propósito se identifica como mecanismo de lesión el contacto directo. La severidad de la lesión esta en relación con el tipo de corriente, siendo mayor si es alterna, con voltaje bajo (110 v), e intensidad alta (1000 ohmios), y con exposición por tiempo prolongado (5min), predominando entonces el daño de toda la célula por calor (3). La corriente de bajo voltaje tiende a fluir por los sitios de menor resistencia. El trayecto seguido por la CE fue mano-cabeza, trayecto de muy baja resistencia, además de que la condición de lactante ofrece un contenido acuoso proporcionalmente mayor y una barrera dérmica delgada (4-7).

A pesar de existir poca información reciente sobre el tema, la literatura internacional reporta efectos multisistémicos del TE a corto, mediano y largo plazo (7,8). El sistema nervioso es el órgano blanco por excelencia, pues los nervios constitu-

yen el tejido corporal de menor resistencia (9,10). Tal cual se exponen en la Tabla 1, las manifestaciones clínicas secundarias a TE pueden clasificarse según temporalidad como inmediatas: con o sin pérdida de la conciencia, signos motores, componente sensorial o presencia de quemaduras; mediatas: parálisis, dolor muscular o desordenes autonómicos y tardías: con afectación a nivel cortical, de los ganglios basales, nervios craneales o periféricos y sistema autonómico (11).

De acuerdo a la severidad del TE, se presenta inicialmente el síndrome de electrocución, que consiste en la parada cardíaca o fibrilación acompañada de una contractura muscular, principalmente de la musculatura respiratoria, que no permite que el niño deje de asirse al conductor de electricidad (mano congelada). Esto pudiera conducir a la muerte. Estimulación simultánea de centros respiratorios del tallo o del nervio vago favorecen la bradicardia, mientras que la estimulación de los nervios frénicos y torácicos contribuirían a la tetanización del diafragma (3,6,7). La reversibilidad del cuadro está en relación con el grado de compromiso miocárdico que dicha parada genere (6,10). En el caso estudiado la parada cardíaca fue secundaria a fibrilación ventricular y parálisis de la musculatura respiratoria, con respuesta inmediata a maniobras de resucitación, sin daño cardíaco secundario.

Las alteraciones del sistema nervioso central descritas como inmediatas suelen ser transitorias e incluyen distintos niveles de compromiso del estado de conciencia, amnesia, cefalea, convulsiones, parálisis de los miembros afectos, disfunción de la vía visual (amaurosis) y auditiva (tinnitus) que se explican por el edema cerebral reactivo al paso de la CE. Así mismo se describen alteraciones a mediano plazo: atrofia óptica, papiledema transitorio, parálisis facial, destrucción tisular en áreas localizadas, cambios sensoriales y motores localizados, mononeuritis, que pueden o no ser reversibles y cambios permanentes, producto de la electroporación de células nerviosas y del efecto hipóxico secundario a parada cardíaca,

que se reflejaría en encefalopatía cortical con déficits motores, sensoriales o sensitivos e incluso trastornos epilépticos a largo plazo, de aparición hasta dos años después del evento lesivo (4,11). Golarai *et al*, agregan que dentro de los mecanismos de producción de epilepsia, está el trauma cráneo-encefálico que algunos pacientes sufren secundario a ser expulsados por impacto de la CE al producirse el contacto (9-11).

En el caso propósito, el antecedente de crisis convulsiva febril del hermano, haber cursado con parada cardiorrespi-

Tabla 1. Manifestaciones clínicas secundarias a trauma eléctrico.

INMEDIATAS	MEDIATAS	TARDIAS
Pérdida de conciencia	Parálisis temporal (usualmente de miembros inferiores)	Hemiplejía
Agitación o manía	Dolor muscular en tronco y extremidades.	Afasia
Confusión	Desordenes autonómicos	Epilepsia
Amnesia	Edema	Disfunción cerebelosa
Dolor de cabeza	Cianosis	Parkinsonismo
Convulsiones	Espasmo arterial periférico	Coreo-atetosis
Dolor severo	Anomalías pupilares	Atrofia óptica
Tinnitus o sordera	Fotofobia	Papiledema transitorio
Visión borrosa		Anomalías pupilares
Parálisis respiratoria		Lesión auditiva-vestibular
Respiración irregular		Paresia facial
Debilidad		Mononeuritis periférica
Temblores		
Contracturas mioclónicas		
Parálisis completa transitoria		
Parestesias, hipoestesias		
Quemaduras		

Modificado de: Silversides J. The Neurological sequels of Electrical Injury 1964; 91 (5): 195-204

ratoria y tener un EEG intercrítico anormal focal, obliga la vigilancia de posible secuela epiléptica.

Dentro de las alteraciones del sistema nervioso periférico se destacan las neuropatías en las extremidades por donde ha pasado la corriente pudiendo ocurrir lesiones que van desde la neuropraxia (bloqueo fisiológico del nervio), axonotmesis (ruptura anatómica del axón con poca lesión de tejidos conectores, hasta la neurotmesis (ruptura anatómica del axón y tejidos conectores), cuya severidad se relacionan con la reversibilidad de dichas lesiones (5,12). Los nervios cubital y mediano son los que se afectan con más frecuencia, pero se han descrito casos de síndromes de motoneurona inferior por necrosis puntuales en médula y atrofiás musculares tardías por lesión de nervios, incluso sin quemaduras cutáneas (5,13-16). En tal sentido, la monoparesia braquial con velocidad de conducción nerviosa normal neuropráxica presentada en el caso propósito, se podría recuperar en 6-8 semanas aproximadamente.

Se han documentado déficits sensoriales como secuela inmediata y mediata del TE. Los nervios craneales son tejido neural de baja resistencia y alta conductividad (12-14). El lactante propósito tenía competencias sensoriales completas previas al TE y posterior al mismo mostró compromiso visual y auditivo.

Si bien no se documentó alteración de los medios transparentes del ojo, en la literatura se menciona a las cataratas como una secuela tardía del TE, que puede manifestarse incluso hasta dos años después del incidente (12).

Finalmente y partiendo del cambio de paradigma del accidente inevitable y fatal por corriente eléctrica por el de lesiones externas por corriente eléctrica de bajo voltaje como fenómeno prevenible, es importante señalar la necesidad de medidas de educación en seguridad domiciliaria lo cual sabemos influirá en la reducción de la frecuencia de lesiones en la población pediátrica (17). Coinciden todos los manuales de prevención en la premisa de instalar en todas las casas un dispositivo que permita interrumpir el flujo de electricidad frente a una anomalía. Esto evitaría la muerte, pero no la producción de lesiones externas por CE, así que además sería conveniente la protección de tomacorrientes, revisión periódica del estado de cables y conectores de electrodomésticos, evitar la manipulación de electrodomésticos por parte de los niños, evitar el uso de extensiones eléctricas, evitar la sobrecarga de circuitos eléctricos colocando múltiples enchufes en un solo tomacorriente, entre otras. Según Kendrick et al, la educación en prevención de accidentes en el hogar demostró alta efectividad en relación a otras estrategias sobre dispositivos eléctricos (18).

## CONCLUSION.

La CE tiene como órgano blanco el sistema nervioso central. El TE tendrá expresión clínica neurológica variable y puede dejar secuelas que modifican la calidad de vida del niño. Las estrategias de educación en prevención pueden disminuir la ocurrencia de estas lesiones externas.

## REFERENCIAS

1. Leibovici D, Shemer J, Shapira SC. Electrical injuries: current concepts. *Injury* 1995; 26(9): 623-627.
2. Mosby Diccionario de medicina y ciencias de la salud. Madrid: Mosby/Doyma; 1995.
3. Bailey B, Forget S, Gaudreault P. Prevalence of potential risk factors in victims of electrocution. *Forensic Sci Int.* 2001;123(1): 58-62.
4. García C, Torres M, Torres J, De Burgos J, Clemente M, González J. Actitud ante la electrocución en atención primaria. *Semergen* 1999;(3): 229-233.
5. Navarro Escayola E. Valoración Médico legal de lesiones y muerte por fulguración. *Gac Int Cienc Forense* 2012;( 5): 8-18
6. Rose M. Electrocution. En Paradis N, Halperin HR, Nowak RM Editores. *Cardiac Arrest*. Williams &Willkins. Baltimore 1996, pp.830-836
7. Valotta M. Trauma eléctrico. Fisiopatología y resucitación. *Rev Arg Anest.* 1996; 54 (4): 275-279.
8. Claudet I, Maréchal C, Debuissou C, Salanne S. Risk of arrhythmia and domestic low-voltage electrical injury. *Arch Pediatr.* 2010;17(4):343-349.
9. Pérez I, Mondéjar M, Pedrosa G, Alvarez T, Velázquez P, Navarro M. Secuelas neurológicas tras electrocución: Presentación de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2006; 43(10):610-612.
10. Golarai G, Greenwood A, Feeney D, Connor J. Physiological and structural evidence for hippocampal involvement in persistent seizure susceptibility after traumatic brain injury. *J Neurosci* 2001;21(21):8523-8537.
11. Takeo K, Takao F1, Kunihiro M, Hiroshi K. Epileptic seizure, cataract, and tongue atrophy during the 8 years after electrical brain injury. *Inter Med* 2009; 48: 1179-1182.
12. Silversides J. The Neurological Sequelae of Electrical Injury. *Can Med Assoc J.* 1964;91(5): 195-204.
13. Jafari H, Couratier P, Camu W. Motor neuron disease after electric injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:265-267.
14. Dokov W. Electrocution-related mortality: a review of 351 deaths by low-voltage electrical current. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2010;16(2):139-143
15. Brett A, Gary P. The Diagnosis and Management of Electrical Injuries. *Hand Clin.* 2009;25: 469-479.
16. Fish J, Theman K, Gomez M. Diagnosis of long-term sequelae after low-voltage electrical injury. *J Burn Care Res* 2012 ;33(2):199-205.
17. Roberts S, Meltzer JA. An evidence-based approach to electrical injuries in children. *Pediatr Emerg Med Pract.* 2013;10(9): 1-16
18. Kendrick D, Coupland C, Mulvaney C, Simpson J, Smith S, Sutton A, et al. Home safety education and provision of safety equipment for injury prevention. *Cochrane Database SystRev.* 2007; 7 (1).[Citado 12 de Marzo 2014] disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005014.pub2/full>

# HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN NIÑOS

Nelly Susana Canal de Molano (1), Coromoto Macias-Tomei (2)

Recibido: 27-01-2015  
Aceptado: 19-03-2015

## RESUMEN

En los últimos años, ha sido alarmante la cantidad de información que revela un aumento de la obesidad infantil y al mismo tiempo, aumento de la incidencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), una patología progresiva que abarca un espectro de enfermedades del hígado, desde una simple esteatosis hasta esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Los datos relacionados con la supervivencia en niños son escasos, pero estos asocian firmemente EHGNA con un mayor riesgo de morbilidad hepática y no hepática y mortalidad en comparación con la población general. Recientemente se ha reconocido, la asociación entre EHGNA y la enfermedad cardiovascular en niños. La obesidad es un factor de riesgo importante para la enfermedad, EHGNA pediátrico se está convirtiendo en un problema mundial, en paralelo con el dramático aumento de la obesidad en todo el mundo. EHGNA es más común en niños obesos, tiene el potencial para avanzar a la insuficiencia y fibrosis hepática. No está claro por qué algunos pacientes presentan esta transformación o esta susceptibilidad, probablemente relacionada con una interacción entre un huésped genéticamente susceptible y el medio ambiente circundante. Actualmente, el tratamiento es en gran medida conservador e incluye la modificación del estilo de vida: reducción de peso saludable mediante la dieta y el ejercicio. En esta revisión, se resumen los conocimientos actuales sobre la EHGNA en los niños y tiene como objetivos concientizar a la comunidad médica acerca de un problema oculto de salud pública, determinar las deficiencias actuales en la literatura y proporcionar directrices para futuras investigaciones.

**Palabras clave:** Hígado graso, Esteatosis, Esteatohepatitis, Obesidad, Niños

## NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN CHILDREN

### SUMMARY

During the last years, the incidence of obesity and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in children has increased in an alarming way. NAFLD is a progressive disease that encompasses a spectrum of liver diseases ranging from simple steatosis to Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). The data related to survival in children are scarce, but these data are strongly associated with an increased risk of NASH, non-liver disease and mortality compared with the general population. The association between NAFLD and cardiovascular disease in children has been recognized recently. Obesity is a major risk factor for the disease. Pediatric NAFLD is becoming a global problem, in parallel with the dramatic worldwide increase in obesity. NAFLD is more common in obese children and it has the potential to progress to hepatic fibrosis and liver failure. It is unclear why some patients develop this transformation and this susceptibility, probably related to an interaction between a genetically susceptible host and the environment. Currently, treatment is largely conservative and includes lifestyle modification, achievable by healthy weight loss with diet and exercise. In this review, current knowledge on NAFLD in children is summarized with the aims to raise awareness in the medical community about a hidden public health problem, to identify existing gaps in the literature and to provide directions for future research.

**Key words:** Fatty liver, Steatosis, Steatohepatitis, Obesity, Children

## INTRODUCCIÓN

El hígado graso no alcohólico es una enfermedad multifactorial debido a influencias del medio ambiente y genéticas. Ha sido descrito con una 'Hit de múltiple hipótesis', donde el primer 'Hit' es un aumento de grasa en el hígado, seguido por múltiples factores adicionales que desencadenan en la actividad inflamatoria (1,2) Una de las complicaciones más comunes de la obesidad infantil es la enfermedad grasa no alcohólica del hígado (EHGNA), es la forma más común de enfermedad hepática en los niños (2-4) La forma más leve es la esteatosis simple en el que los triglicéridos se acumulan en los hepatocitos. Una forma más avanzada de hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), inclu-

ye la inflamación y lesión de las células del hígado, progresiva a cirrosis criptogénica (1,5). El desarrollo de esteatosis hepática es íntimamente relacionada con la resistencia a la insulina: aumento de insulina en plasma en ayuno, con reducción de la capacidad de la glucosa. Parece que la esteatosis hepática es a la vez causa y efecto al exacerbar la resistencia a la insulina, aunque se trata de un área aun de mucho estudio (6). En casi todos los casos, el factor de iniciación es el desarrollo del exceso de tejido adiposo visceral, combinado con la reducción de la masa muscular. Por lo tanto, la clave ambiental y las influencias son, como era de esperar, una dieta con alto contenido energético alto contenido en grasas y alto en fructosa, combinada con reducción de la actividad física (7,8). Las bebidas endulzadas con azúcar han sido identificadas como un culpable específico, especialmente cuando se combina con bajo contenido de fibra. Sólo un pequeño porcentaje de pacientes progresa desde la esteatosis a esteatohepatitis; Esto es debido a un número de influencias: los cambios en el tipo y estado oxidativo de los lípidos hepáticos, la microbiota intestinal, factores genéticos por ejemplo, un polimorfismo en PNPLA3 (9,10), La disfunción mitocondrial y la anormalidad de las hormonas (adipocinas) Estas conducen a un exceso

- 1 Jefe de Servicio (Jubilada). Servicio de Educación y Recuperación Nutricional. Unidad Docente Hospital Chiquinquirá-INN. Postgrado de Pediatría y Nutrición Clínica. Hospital Chiquinquirá. Maracaibo.
- 2 Profesor Asociado (jubilada). Departamento de Procesos Biológicos y Bioquímicos. Universidad Simón Bolívar. Grupo de Transición Alimentaria y Nutricional, Fundación Bengoa. Caracas.

Autor correspondiente: Dra. Nelly Susana Canal de Molano  
Telfs: 0461-7433443 / 0414-6215295 Correo: dra\_molano@yahoo.com

la actividad inflamatoria (con la activación de las células estrelladas y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ) elevada que caracteriza fibrosis en EHNA (1-9)

La enfermedad del hígado graso puede clasificarse como primaria o secundaria. EHGNA primaria ocurre como parte del síndrome metabólico donde no hay otro diagnóstico subyacente. Sin embargo, hay una serie de causas que dan como resultado enfermedad hígado graso secundario como ocurre en la Fibrosis Quística, Hemocromatosis, Síndrome de Prader Willi, Enfermedad de Wilson, otras como malnutrición tipo Kwashiorkor, derivaciones yeyuno ileales, Nutrición Parenteral, medicamentos como Esteroides, Retrovirales, Quimioterapias. Otros como el alcohol, Ovario Poliquístico, Hipotiroidismo, Sobre crecimiento bacteriano y Virus de la Hepatitis C (1,11).

La obesidad es una enfermedad crónica que se produce como consecuencia de un trastorno metabólico sistémico que conduce a una excesiva acumulación de grasa corporal. además de ser un factor común de riesgo para diversas enfermedades como la diabetes, la enfermedad cardiovascular y determinados tipos de cáncer (3,12). La obesidad, definida como un índice de masa corporal (IMC) > percentil 95 para la edad y el sexo, está presente hasta en el 38% de los niños con EHGNA (12). Además, un 83% de niños con EHNA tienen un (IMC) > percentil 97 para la edad y sexo (10). Entre los obesos, la hiperinsulinemia y / o dislipidemia se considera que son fuertes predictores de EHGNA (13,14)

La EHGNA se ha convertido en la forma más relevante de la enfermedad hepática en la infancia y su prevalencia se ha altamente incrementado en los últimos 20 años debido a la mayor prevalencia de la obesidad en los niños (15) Afecta actualmente entre el 3% y el 11% de la población pediátrica alcanzando la tasa del 46% entre los niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad. Por lo tanto, la detección de hígado graso no alcohólico se debe recomendar a los niños con sobrepeso y obesidad (5,16). Un estudio reciente demostró que el hígado graso no alcohólico en niños es una enfermedad progresiva. En ese estudio, los autores mostraron que el 6% de los sujetos con EHNA de inicio temprano desarrollan cirrosis y enfermedad hepática terminal, con la consiguiente necesidad de un trasplante hepático (6,9). Los resultados de las investigaciones realizadas por Jahnel (6) indican que los niveles de ácidos biliares (AB) en suero disminuyen en el inicio de EHGNA y aumentan durante la progresión a fibrosis y teniendo en cuenta que los AB se incrementan en adultos con cirrosis, han postulado que un aumento continuo a medida que avanza la EHGNA. Por lo tanto los AB puede tener un valor como biomarcador no invasivo en progresión hacia EHNA.

### PREVALENCIA DE LA EHGNA

Teniendo en cuenta la población mundial, en los Estados Unidos, Browning y colaboradores (17,18) describieron que la prevalencia de hígado graso no alcohólico es la más alta en

la población hispana de América (45%) y la más baja entre los afroamericanos (24%), con los caucásicos que muestra una prevalencia a medio camino (33%). La prevalencia del hígado graso en Europa, Australia y Oriente Medio abarca del 20% al 30% (16,18) Sobre la base de estudios recientes de la prevalencia del hígado graso no alcohólico en Japón y China, como América Latina, es comparable a la prevalencia Europea (20% -30% en Japón y el 15% y el 30% en China, respectivamente) (11). En la India, la prevalencia del hígado graso en la población urbana abarca del 16% al 32%; pero en la India rural, donde hay dietas y estilos de vida tradicionales, la prevalencia es menor alrededor del 9%. Acerca de la prevalencia de hígado graso no alcohólico en África hay pocos datos. Un estudio de Nigeria estima que la prevalencia es aproximadamente el 9% (18). Esta evidencia sugiere que un estilo de vida sedentario y la globalización de la dieta occidental podría estar asociado con un aumento en la prevalencia del hígado graso en las naciones en desarrollo. La prevalencia de EHGNA se incrementa en niños pre-diabéticos, y los sujetos afectados por EHNA tienen un grado más alto de resistencia a la insulina que los individuos con hígado graso sencillo. El hígado graso no alcohólico también puede afectar a niños muy pequeños, pero su prevalencia es mayor en los adolescentes (16) De hecho, las hormonas sexuales y la resistencia a la insulina en la pubertad y, por otra parte, el aumento de la propensión a la elección de alimentos poco saludables y estilo de vida sedentario típico de los adolescentes pueden justificar la mayor tasa de hígado graso no alcohólico en adolescentes. En todo el grupo étnico, la EHGNA es más frecuente en niños que en las niñas, con una razón hombre-mujer de 2:1. Esto puede explicarse por el papel protector hepático de estrógenos, así como por el papel potencialmente negativa de los andrógenos en el agravamiento de hígado graso no alcohólico (19).

### FACTORES DE RIESGO

En las últimas tres décadas con el aumento de la prevalencia de la obesidad infantil, se ha producido un aumento también de las complicaciones de la obesidad en pediatría. El principal factor de riesgo para el hígado graso en la infancia es la obesidad (3,20). De hecho, la prevalencia pediátrica de EHGNA es particularmente alta en los países donde la obesidad infantil es generalizada, EHGNA Pediátrica también está altamente correlacionado con la resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 (21,22) Un alto porcentaje (de 20% a 80%) de los niños con EHGNA puede mostrar hipertrigliceridemia asociada y los altos niveles de LDL-colesterol (5,10). Por otra parte, el aumento de la propensión a la elección de alimentos poco saludables y el sedentarismo típicos de los adolescentes puede justificar la mayor tasa de hígado graso no alcohólico en adolescentes. (7) Otro factor de riesgo que puede promover el desarrollo del hígado graso es el consumo excesivo de fructosa, en particular, la fructosa contenida en el refresco o bebidas gaseosas. Vínculos sus-

tanciales se han demostrado entre el aumento del consumo de fructosa y la obesidad, la dislipidemia y la resistencia a la insulina (RI). El vínculo entre la ingesta de fructosa y EHGNA se explica principalmente por un aumento hepático de la lipogénesis *de novo* (7,20)

### DIAGNÓSTICO

Los criterios de diagnóstico de Enfermedad grasa del hígado no alcohólica (EHGNA) son similares en adultos y niños: la infiltración de más del 5% de los hepatocitos (5-23), según lo confirmado por la histología hepática, en pacientes con nula o baja utilización diaria de alcohol y, en ausencia de cualquiera enfermedad viral, autoinmune o enfermedad del hígado inducida por medicamentos.

La histología hepática es el estándar de oro para el diagnóstico de hígado graso no alcohólico, pero realizar biopsias no es posible en todos los casos. Valores de enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) están por lo general ligeramente elevados en niños con esteatosis sin otras causas de esteatosis hepática. Por lo tanto, los altos niveles de AST y ALT en suero, aunque con frecuencia no representan bien el grado de daño intra hepática, se utilizan como screening no invasivo para el hígado graso no alcohólico en pediátrica junto con la ecografía hepática, que puede detectar la enfermedad cuando la esteatosis implica > 20% de los hepatocitos. A pesar de que no representa el estándar de oro de imágenes, la realización de la ecografía del hígado tiene diversas ventajas como la detección: económica relativa; la expansión masiva entre los pediatras; y la viabilidad en la población pediátrica. Además, hace muy poco tiempo, en una gran cohorte prospectivo pediátrico, se ha demostrado una buena correlación entre la puntuación de esteatosis por ecografía y el grado de esteatosis hepática evaluada por la histología hepática (24). La tomografía computarizada (TC) no se recomienda en población pediátrica debido a la radiación injustificable relacionada con el proceso. La espectroscopia por resonancia magnética (MRS) y la resonancia magnética (RM) han demostrado ser los mejores métodos para evaluar y cuantificar la cantidad de lípidos presentes en el hígado (2).

La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición recomienda que todos los niños obesos mayores de 3 años se le debe realizara ecografía abdominal y pruebas de función hepática para buscar EHNA. La prevalencia de EHGNA se incrementa en niños pre-diabéticos, y los sujetos afectados por EHNA tienen un grado más alto de resistencia a la insulina que los individuos con hígado graso sencillo (18,25)

### PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESTEATO HEPATITIS NO ALCOHOLICA

Aunque tradicionalmente se ha considerado que el EHGNA es una enfermedad hepática de pronóstico benigno, en los últimos años se ha puesto de manifiesto que los pacien-

tes con EHNA tienen una tasa de mortalidad significativamente más alta que los pacientes con esteatosis simple. Por todo ello, actualmente los pacientes con EHNA reciben un tratamiento dirigido inicialmente a mejorar las enfermedades asociadas, como la hepática avanzada (26,27) y corregir las alteraciones metabólicas que contribuyen a la patogenia de la EHNA. El tratamiento tiene como objetivo las intervenciones de estilo de vida, una pérdida de peso gradual y controlado logrado por la dieta y el ejercicio físico (28). Sin embargo es difícil de lograr, y sólo un pequeño porcentaje de las personas es capaz de bajar de peso de manera constante y hacer ejercicio con regularidad. La pérdida de peso en pacientes con EHGNA mejora la sensibilidad a la insulina hepática mediante la reducción de la oferta hepática de AGNE, mejora la sensibilidad a la insulina extra-hepática mediante una mejor utilización de la glucosa y reduce la generación de sistemas reactivos de oxígeno (ROS) y la inflamación del tejido adiposo. Actualmente, no existen pautas basadas en la evidencia que establezcan la intervención óptima (9). La disregulación del transporte de ácidos biliares deteriora la señalización la cual se cree que desempeña un papel en la patogénesis EHGNA. El ácido ursodesoxicólico (UDCA) (29) es una forma natural como agente hidrófilo se cree que tienen ciertas propiedades citoprotectoras ya que protege los hepatocitos de la bilis y la apoptosis mediada por lesión mitocondrial. Sin embargo, los datos sobre su uso en niños con HGNA no son concluyentes, en particular, la dosis de ursodiol (10-12,5 mg kg-1 día-1 por vía oral) solo o combinado con una dieta específica, fue probado en 31 niños obesos con hígado graso no alcohólico, pero AUDC no ejerció ningún efecto sobre los niveles de ALT, detectando esteatosis (30,31). Por el contrario, en los adultos, el AUDC no logró mejorar la histología del hígado, incluso cuando se usa a dosis altas, pero fue eficaz en combinación con la vitamina E en la reducción de los niveles de ALT y esteatosis hepática (32). Estudios pediátricos más grandes con una dosis posiblemente mayor de UDCA, ya sea por cuenta propia o en combinación con otras terapias, están obligados a determinar mejor su eficacia en niños con hígado graso no alcohólico.

En relación a los antioxidantes, el estrés oxidativo es un factor importante en la progresión de EHGNA a EHNA (1,2). Por lo tanto, los antioxidantes son el segundo agente más ampliamente investigado para el tratamiento del hígado graso no alcohólico pediátrico después de sensibilizadores de insulina (17). El uso de antioxidantes en los niños parece justificado con correlaciones significativas entre la dieta, la baja ingesta de vitamina E y la gravedad de la esteatosis en EHGNA y entre la baja ingesta de vitamina C y la severidad histológica de EHNA (31). El primer ensayo clínico que puso a prueba los efectos de la vitamina E en niños con EHNA fue realizado por Lavine y colaboradores donde participaron 11 niños con presuntiva EHNA y enzimas hepáticas elevadas (33). Todos los pacientes en el tiempo del tratamiento demostraron normalización de aminotransferasa sérica (ALT y AST), pero no

efecto sobre el grado de esteatosis evaluada por ecogenicidad en el hígado. Sin embargo, la falta de biopsia de hígado para apoyar la mejoría histológica y el pequeño tamaño de la muestra fueron las causas probables de los inconsistentes hallazgos de este estudio en comparación con estudios posteriores, que no han demostrado ningún efecto superior.

El enfoque farmacológico, en los niños con EHGNA mal adheridas o que no responde o parcialmente sensibles a los cambios de estilo de vida, está dirigido a actuar sobre objetivos específicos implicados en la etiopatogenia. Los antioxidantes, al reducir el estrés oxidativo, protegen los componentes sensibles de las membranas biológicas de la peroxidación lipídica, y pueden, por lo tanto, evitar la progresión de la esteatosis simple a EHNA. La intervención farmacéutica se suele reservar para los pacientes con dificultades para lograr una pérdida de peso o con factores de riesgo que puede alterar la progresión de la enfermedad (34). Los sensibilizadores de la insulina en base a la fuerte relación entre la EHNA y RI, se han evaluado ampliamente en los niños (35). Sin embargo, la metformina es actualmente el único sensibilizador de la insulina que ha sido bien estudiado en niños con EHGNA. Un estudio inicial de efecto de la metformina sobre el hígado graso no alcohólico pediátrica fue un estudio abierto con la participación de 10 niños obesos, no diabéticos con biopsia con EHNA (36). En este estudio, la metformina fue capaz de reducir los niveles de ALT y la esteatosis hepática observadas en MRS. Por su papel patógeno la resistencia a la insulina aparece como una diana terapéutica adecuada. El antioxidante más estudiado en niños con hígado graso no alcohólico es el alfa tocoferol (vitamina E) y merece consideración en la disfunción hepática relacionada con la obesidad para los niños que no pueden cumplir con las dietas bajas en calorías. Sanyal y colaboradores (37) demostraron que la terapia de la vitamina E, en comparación con el placebo, se asoció a una tasa significativamente mayor de mejoría en la EHNA (43% vs 19%,  $p = 0,001$ ) en adultos sin diabetes. No hubo un beneficio de la pioglitazona sobre el placebo para la mejoría de la EHNA, pero los niveles de alanina amino transferasa sérica y aspartato se redujeron, así como con la vitamina E (38).

El objetivo de la intervención del estilo de vida en pacientes con EHGNA es lograr la pérdida de peso sostenida mediante la mejora de los hábitos alimentarios y aumentar la actividad física (39,40). Las metas de pérdida de peso deben ser gradual, ya que la pérdida rápida de peso puede llevar a peores resultados hepáticos (41). Estudios prospectivos en niños con demostrada EHGNA por biopsia muestran significativa mejoría en el metabolismo perfil e histológico de anomalías del hígado graso no alcohólico cuando la intervención de estilo de vida con respecto a la dieta y el aumento de la actividad física era practicado (15,40). Las mejoras histológicas observadas involucrado el grado de esteatosis, inflamación lobular y Globos de hepatocitos; Por lo tanto, esta modificación es efectiva en el tratamiento de EHGNA y prevenir su progresión a fibrosis (42). Desafortunadamente, no existen re-

comendaciones clínicas que caractericen el estilo de vida clara modificación de o caracterizar el tipo de la dieta necesaria en niños con hígado graso no alcohólico. Por lo tanto, parece razonable adoptar un bajo contenido de grasa adecuada a la edad y estrategia dietética baja de ácidos grasos saturados, evitando al mismo tiempo hidratos de carbono refinados (28). La Eliminación de la fructosa es también esencial debido al papel que puede desempeñar en la patogénesis de la enfermedad junto con su efecto perjudicial sobre la salud, el peso y el metabolismo (26). Además, la adaptación de un programa de rutina de ejercicio es esencial, ya que el ejercicio sensibiliza el músculo a la insulina y puede modificar grasa en el hígado independientemente de la pérdida de peso.

Las directrices futuras muestran un creciente cuerpo de evidencia en relación a que la microbiota intestinal en el control de alguna forma de la obesidad y la acumulación de grasa visceral (43,44). Variaciones específicas en la microbiota intestinal en los primeros años de vida pueden determinar un factor de riesgo de la obesidad y sus complicaciones más tarde en la vida. Sobre crecimiento bacteriano intestinal (SBI) una condición frecuente en los individuos obesos, provocados principalmente por la desaceleración del tiempo de tránsito oro-cecal) puede promover la progresión EHGNA a la esteatohepatitis no alcohólica mediante la mejora de la permeabilidad intestinal y favoreciendo la absorción de endotoxinas con efectos pro-inflamatorios y pro fibrogenético en el hígado.

Los probióticos son microorganismos vivos que cuando se consume en cantidades adecuadas, confieren un beneficio saludable para la acogida intestinal. La manipulación de la microbiota con probióticos en los roedores con hígado graso reduce la inflamación intestinal y mejora la función de barrera del epitelio (44). Por lo tanto, los probióticos podrían representar un nuevo tratamiento eficaz también en pacientes humanos con EHGNA. Loguercio y colaboradores han demostrado que los probióticos pueden reducir la lesión hepática en el hígado graso no alcohólico y pueden mejorar las pruebas de función hepática (45). Por otra parte, los estudios farmacológicos recientes en modelos animales de EHGNA en los seres humanos adultos se centran en el efecto del tratamiento oral con ácidos grasos n-3, demostrando que tienen propiedades tanto anti-inflamatorias y sensibilizadores a la insulina, lo que sugiere un papel potencial en el tratamiento de la EHNA. En los niños con EHGNA el tratamiento con ácido docosahexaenoico (DHA) durante 6 meses mejoró hígado graso ecográfico y la sensibilidad a la insulina. Debido a que este tratamiento es bien tolerado en la población pediátrica, el DHA se merece más estudios en el tratamiento de niños con hígado graso no alcohólico (46).

Posiblemente convertido en una serie de otros enfoques interesantes, hasta ahora explorado sólo en modelos animales con EHGNA o en unos estudios piloto en los adultos en el futuro, el objeto de estudio en la población pediátrica, así: (47) factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y otros adipocitocinas producidas por el tejido adiposo están involucrados en la pro-

gresión del hígado graso no alcohólico. La pentoxifilina, un inhibidor de la fosfodiesterasa, ejerce funciones inmunomoduladoras por antagonizar la vía de TNF- $\alpha$ . En los adultos con EHNA, el tratamiento con pentoxifilina mostró una buena tolerabilidad y podría disminuir los niveles séricos de ALT y mejorar las características histológicas el receptor de ácido biliar nuclear, receptor X farnesoide (FXR), fuertemente expresado en el intestino y el hígado, es probablemente involucrados en la patogénesis del hígado graso no alcohólico, por mediación de control de los lípidos y la homeostasis de la glucosa, y controlar el crecimiento de la flora bacteriana.(48,49). En conjunto, estos efectos pueden inducir la reducción de la inflamación hepática y la fibrogénesis, a través de diferentes mecanismos. Por lo tanto, se han desarrollado recientemente agonistas de FXR tienen un papel potencial en la terapia farmacológica de EHGNA / EHNA. Los receptores tipo Toll (TLRs) son receptores de detección componentes microbianos de la microbiota intestinal. Una serie de recientes evidencias sugieren el papel del SBI y el aumento de la permeabilidad intestinal en la EHGNA, mediante la exposición a través de la vena porta del hígado a una alta carga de sustancias nocivas intestinal incluyendo lipopolisacárido y otros patrones moleculares asociados a patógenos. Además, los TLR estimulación causa la activación aguas abajo de la respuesta inflamatoria (50). Patrones pro-inflamatorios resultan en la producción de citocinas y quimiocinas implicadas en la progresión de la esteatosis simple a la esteatohepatitis fibrosis y cirrosis; la manipulación de manera terapéutica del sistema inmune innato a través de modificadores TLRs, anteriormente evaluados para enfermedades autoinmunes, podría ser una nueva diana terapéutica para EHGNA pediátrica, pero son necesarios más estudios (50,51).

En relación a la Vitamina D, su deficiencia se asocia comúnmente con hígado graso no alcohólico y hasta el metabólico se ha correlacionado con la severidad de la enfermedad. Las propiedades anti-inflamatorias y anti-fibróticas de vitamina D proporcionan mecanismos plausibles por los cuales la vitamina D puede tener un impacto en las diversas etapas de la progresión de la enfermedad y la gravedad. En conjunto, esto sugeriría que la suplementación de la vitamina D puede ser eficaz en el tratamiento de la EHNA. Sin embargo, existen controversias en el campo dado el número limitado de estudios prospectivos aleatorizados en los seres humanos que examinan el papel de los suplementos de vitamina D en la EHNA, la presencia de la variabilidad en las metodologías utilizadas para la detección de los niveles de vitamina D, así como la falta de consenso en la comunidad científica sobre la definición de los niveles óptimos de vitamina D ( $> 20$  ng / mL vs  $> 30$  ng / mL) (52)

En el campo de la medicina natural la investigación es cada vez mayor. Varios compuestos dietéticos naturales, han sido estudiados entre ellos los flavonoides, carotenoides, resveratrol y la curcumina, que han sido aislado de frutas, verduras y plantas comestibles los cuales han mostrado benefi-

cios prometedores en el tratamiento EHNA en general y en la resolución de la inflamación presente en EHNA en particular (52). Sin embargo, aunque hay evidencia de su ayuda en el tratamiento del hígado graso no alcohólico, el uso de estos compuestos es en gran parte experimental y limitado a la población adulta (53,54).

## RECOMENDACIONES

- De acuerdo a los resultados de las investigaciones, la detección de hígado graso no alcohólico se debe realizar a todos los niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad.
- La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición recomienda que todos los niños obesos mayores de 3 años se le debe realizar ecografía abdominal y pruebas de función hepática para buscar EHGNA.
- Hacer hincapié en la salud, en lugar de un enfoque centrado en el peso a través de la promoción de la alimentación saludable y el fomento de la actividad física
- Adoptar un patrón de alimentación saludable: Seguimiento de una comida regular y horario de merienda.
- Usar porciones controladas por raciones de alimentos nutricionalmente de alta calidad.
- Reducir el consumo de azúcar y evitar edulcorantes en jugos de frutas y bebidas.
- Asegurar un suministro adecuado de ácidos grasos omega-3 con el consumo de dos a tres porciones de pescado por semana.
- Sustituir granos refinados con alimentos de grano entero.
- Reducir el tiempo de exposición (videojuegos / viendo la televisión) a no más de 1-2 horas por día y fomentar la actividad física diaria que incluye 30-60 minutos de juego físico de actividad moderada a vigoroso
- El manejo de los pacientes obesos con o sin EHGNA debe ser enfocado por un equipo multidisciplinario en el que se incluyan profesionales en nutrición, gastroenterología, psicología y especialistas en actividades deportivas, con el fin de motivar a estos pacientes para que adopten un estilo de vida más saludable.

## REFERENCIAS

1. Mann JP, Goonetilleke R, Mc Kiernan P. Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: a practical overview for non-specialists. Arch Dis Child 2015 (Published Online First: January 29). doi:10.1136/archdischild-2014-307985
2. Pacifico L, Poggiogalle E, Cantisani V. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: A clinical and laboratory challenge. World J Hepatol 2010;2(7):275-288.
3. Pontiles de Sánchez M, Morón de Salim A, Rodríguez de Perdomo H, Perdomo Oramas G. Prevalencia de hígado graso

- no alcohólico (EHGNA) en una población de niños obesos en Valencia. *Venezuela. Arch Latinoam Nutr* 2014; 64 (2) : 73-82
4. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118 (4): 1388-1393
  5. Al Khater SA. (2015), Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: an overview. *Obes Rev* 2015; 16 (5): 393-405.
  6. Jahnle J, Zöhrer E, Alisi A, Ferrari F, Ceccarelli S, De Vito R, et al. Serum bile acid levels in children with NAFLD: A Biomarker in Progression? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60 (2). doi:10.1097/MPG.0000000000000774
  7. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C. E Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51(6):1961-1971.
  8. Vos MB, Kimmons JE, Gillespie C, Welsh J, Blanck HM. Dietary Fructose Consumption Among US Children and Adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *The Medscape J Med* 2008;10 (7):160.
  9. Berlanga A, Guiu-jurado E, Porras JA. Molecular pathways in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 7: 221-239
  10. Camacho N, Guillén MG, Paoli M, Molina Z, Cicchetti R, Molina Y, et al. Esteatosis Hepática en Niños y Adolescentes obesos: Asociación con adiposidad, lípidos, insulina y enzimas hepáticas. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2010; 8(1): 19-29
  11. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010;28:155-161
  12. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 686-690
  13. Corey K, Vuppalandi R, Vos M, Kohli R, Molleston JP, Wilson L, et al. Improvement in liver histology is associated with reduction in dyslipidemia in children with Non alcoholic Fatty Liver Disease. *JPGN* 2015; 60 (3): 360-367
  14. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics* 2005; 115 : e561-e565
  15. El-Karakasy HM, El-Koofy NM, Anwar GM, El-Mougy FM, El-Hennawy A, Fahmy ME. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese and overweight Egyptian children: Single center study. *J Gastroenterol* 2011;17:40-46
  16. Shannon A, Alkhoury N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, López R, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53 :190-195
  17. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. La prevalencia de la esteatosis hepática en una población urbana en los Estados Unidos: Impacto de la etnia . *Hepatología* 2004; 40: 1387-1395
  18. Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Advances in Pediatric Non alcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatología* 2009; 50 (4): 1282-1293
  19. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118 (4): 1388-1393
  20. Vos MB, Kimmons JE, Gillespie C, Welsh J, Blanck HM. Dietary fructose consumption among US children and adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Medscape J Med* 2008; 10 (7):160
  21. Nadeau KJ, Klingensmith G, Zeitler Tipo P. Type 2 diabetes in children is frequently associated with elevated alanine aminotransferase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41(1): 94-98
  22. Sundaram SS, Zeitler P, Nadeau K. The metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21 (4): 529-535
  23. Alisi A, Manco M, Devito R, Nobili V. Fatty liver disease. In: M. Freemark (ed.). *Pediatric Obesity: Etiology, Pathogenesis, and Treatment (Contemporary Endocrinology)*. Humana Press. Durham, NC 2010, pp. 201-222
  24. Alisi A, Manco M, Devito R, Nobili V. En: M. Freemark (ed.). *Obesidad, Enfermedad hepática Pediátrica: Etiología, Patogenia y Tratamiento*. Humana Press. Totowa, NJ 2010, pp. 101-122
  25. Manco M, Marcellini M, Devito R, Comparcola D, Sartorelli MR, Nobili V. Metabolic syndrome and liver histology in paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(2): 381-387
  26. Hassan K, Bhalla V, Ezz El Regal M. Non alcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of a growing epidemic. *World J Gastroenterol* 2014;20:12082-12101
  27. Valerio N, Naim A, Anna A, Corte C, Fitzpatrick P, Massimiliano R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. *JAMA Pediatr* 2015;169 (2):170-176
  28. Barshop NJ, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28 (1): 13-24
  29. Van der Heijden GJ, Wang ZJ, Chu ZD et al. A 12-week aerobic exercise program reduces hepatic fat accumulation and insulin resistance in obese, Hispanic adolescents. *Obesity* 2010; 18: 384-390
  30. Vajro P, Franzese A, Valerio G, Iannucci MP, Aragione N. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. *J Pediatr* 2000; 136: 739-743.
  31. Leuschner UFH, Lindenthal B, Herrmann G. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010; 52: 472-479.
  32. Vajro P, Lenta S, Pignata C. Therapeutic options in pediatric non alcoholic fatty liver disease: current status and future directions. *Ital J Pediatr* 2012; 38: 55.
  33. Vos MB, Colvin R, Cinturón P. Correlation of vitamin E, uric acid, and diet composition with histologic features of pediatric NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54 (1): 90-96.
  34. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML. Effect of Vitamin E or Metformin for treatment of non alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: The TONIC Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011;305 (16):1659-1668
  35. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli P, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatología* 2008;48 (1):119-128
  36. Vajro P, Lenta S, Pignata C. Therapeutic options in pediatric non alcoholic fatty liver disease: current status and future directions. *Ital J Pediatr* 2012;38:55
  37. Marzuillo P, Miraglia Del Giudice E, Santoro. Pediatric fatty liver disease: Role of ethnicity and genetics. *NW J Gastroenterol* 2014; 20(23):7347-7355.
  38. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, Mc Cullough A, Diehl AM, Bajo NM, et al. La pioglitazona, la vitamina E o placebo durante la esteatohepatitis no alcohólica. *N Engl J Med* 2010; 362 :1675-1685
  39. Poustchi H, George J, Esmaili S, Esna-Ashari F, Ardalan G, Sepanlou SG, et al. Gender differences in healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels in adolescence. *PLoS One*. 2011; 6 (6): e21178
  40. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;

- 4:1537–1543.
41. Zelber-Sagi S, Ratziu V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *J Gastroenterol* 2011; 17 (29): 3377-3389
  42. Hickman IJ, Clouston AD, Macdonald GA. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002; 51: 89–94.
  43. Marzuillo P, del Giudice EM, Santoro N. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: New insights and future directions. *World J Hepatol* 2014; 6 (4):217-225. doi: 10.4254/wjh.v6.i4.217.
  44. Musso G, R Gambino, Cassader M. Gut microbiota as a regulator of energy homeostasis and ectopic fat deposition: mechanisms and implications for metabolic disorders. *Curr Opin Lipidol* 2010;21 (1):76-83
  45. Esposito E, Iacono A, Bianco G, Autore G, Cuzzocrea S, Vajro P, et al. Probiotics reduce the inflammatory response induced by a high-fat diet in the liver of young rats. *J Nutr* 2009; 139 (5): 905-911
  46. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, Terracciano F, D'Auria MV, De Simone C, et al. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39 (6):540-543.
  47. Lee KS, Lee DK. Omega-3 polyunsaturated fatty acid and ursodeoxycholic acid have an additive effect in attenuating diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Exp Molec Med* 2014; 46 (12):e127-. doi:10.1038/emm.2014.90.
  48. Stojšavljević S, Gomerčić Palčić M, Virović Jukić L, Smirčić Duvnjak L, Duvnjak M. Adipokines and pro inflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (48): 18070-18091
  49. Zein CO, Yerian LM, Gogate P. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2011; 54: 1610–1619.
  50. Li W, Zheng L, Sheng C, Cheng X, Qing L, Qu S. Systematic review on the treatment of pentoxifylline in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 1-13
  51. Miura K, Seki E, Ohnishi H, Brenner DA. Role of toll-like receptors and their downstream molecule in the development of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Res Pract* 2010; 2010: 1-7
  52. Juge-Aubry CE, Somm E, Chicheportiche R. Regulatory effects of interleukin (IL)-1, interferon- $\beta$ , and IL-4 on the production of IL-1 receptor antagonist by human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6):2652–2658.
  53. Eliades M, Spyrou E. Vitamin D: A new player in non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol* 2015;21(6):1718-1727.
  54. Pan MH, Lai CS, Tsai ML, Ho CT. Chemoprevention of nonalcoholic fatty liver disease by dietary natural compounds. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58: 147–171

## ESQUEMA DE INMUNIZACIONES PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES DE VENEZUELA. RECOMENDACIONES PARA 2015-2016 SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Juan T. Carrizo Ch. (1), Jacqueline de Izaguirre (2), Adelfa Betancourt (3), Yecenia Pérez (4), Tatiana Drummond (3), Dina Figueroa (4), Alejandro Rísquez (3), José Levi (3)

La Comisión de Inmunizaciones, desde el año 2000 ha venido publicando a la comunidad pediátrica el calendario de vacunación ideal para el niño venezolano. Posteriormente, en 2007, se hizo la inclusión de los adolescentes como parte del rango de acción del pediatra. Durante 15 años la Comisión ha analizado exhaustivamente, con base en la existencia de información nueva concerniente a toda vacuna, a los cambios epidemiológicos que pudieran presentar las diferentes enfermedades prevenibles por vacuna, disponibilidad de la vacuna y su posible impacto; la pertinencia o no de introducir cambios en el esquema.

Igualmente se mantiene vigilante de los progresos mundiales logrados en el área como: cambios de esquemas, caso de la vacuna antivariola; avances de mucha importancia tal como la aparición de la tecnología de la vacuna conjugada, que une antígenos polisacáridos a una proteína transportadora induciendo la inmunidad dependiente de células T, ocasionando así memoria inmunológica contra neumococos y meningococos; introducción al esquema de rutina de la vacuna contra la influenza antes de ser pauta universal (2010), la sustitución de la vacuna contra la Bordetella pertusis de células completas (DTPw) por la pertusis acelular (DTPa) y también, la dTpa para ser administradas en adolescentes, adultos jóvenes y embarazadas, inserción de las vacunas contra rotavirus y vacuna tetravalente conjugada contra el meningococo, el seguimiento de la vacuna contra el virus de papiloma humano y su futura introducción al esquema para adolescentes; así como, estar expectantes ante los adelantos en vacunas contra el dengue, virus Ébola y otras enfermedades.

Para el periodo julio 2015 a junio 2016, nuevas recomendaciones en el esquema no hay; pocas en el suplemento, sin embargo todos los Pediatras y médicos en general, tenemos que estar informados sobre las alertas de enfermedades que pueden llegar a nuestro país y sobre recomendaciones importantes de recordar.

### Alertas epidemiológicas

- ◆ OMS. “La epidemia de Ébola en África Occidental podría continuar hasta finales de 2015. Ya se cuenta con dos vacunas experimentales”.

- ◆ OMS” El sarampión todavía es común, incluidos algunos países de Europa, Asia, África y el Pacífico; los viajeros que tienen sarampión siguen exportando la enfermedad a países en donde está controlada. Los EEUU, Brasil, Canadá, México y recientemente Chile, han reportados casos en 2015”.
- ◆ OMS.”Desde enero se han reportado 16.961 casos de cólera en tres países de la Región de las Américas: Haití (16,687 casos), República Dominicana (273 casos) y Cuba (1 caso)”.
- ◆ OPS/OMS “Recomienda medidas para detectar y confirmar casos de infección por virus Zika y reducir la presencia del mosquito transmisor”.
- ◆ OPS/OMS ”Recomienda estar vigilante de SRAS (síndrome respiratorio agudo severo), ante la aparición Síndrome Respiratorio de Oriente Medio producido por coronavirus (MERS-CoV)”.
- ◆ OPS/OMS “Alerta presencia de virus de la rabia variante canina, por el registro de casos en zonas declaradas controladas o libre de rabia canina como son: norte de Argentina, en Paraguay, en Brasil y región de Arequipa en Perú”.

### Recomendaciones de la Comisión

- ◆ Insistir en la importancia de cumplir el esquema básico de inmunizaciones en el primer año de vida y los respectivos refuerzos vacunales.
- ◆ Concienciar a la población acerca de la importancia de vacunarse contra la Influenza anualmente.
- ◆ Todo niño menor de 5 años, durante las Jornadas Nacionales de Vacunación, debe recibir dosis adicionales de vacuna polio oral y anti sarampión para lograr la erradicación de estas enfermedades.
- ◆ Hacer partícipe a todo el grupo familiar de vacunarse, no solo a los niños y adolescentes.
- ◆ La memoria inmunológica de toda vacuna se mantiene, por lo tanto no está justificada reiniciar esquemas
- ◆ La importancia de leer el SUPLEMENTO pues contiene información relevante acerca de cada vacuna.

1- Pediatra Neonatólogo. Coordinador Comisión.  
2- Pediatra Infectóloga.  
3- Pediatra Epidemióloga.  
4- Pediatra.

## SUPLEMENTO

### (1) Vacuna anti tuberculosis.

#### **Bacillus de Calmette Guérin (BCG)**

En países con alta carga de morbilidad por tuberculosis, a todos los recién nacidos o lactantes debe administrarse dosis única de la vacuna BCG lo antes posible. No debe vacunarse contra la tuberculosis a los lactantes y niños con infección sintomática por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ni a aquellos que sufran inmunodeficiencia por otras causas.

Puede administrarse sin previa prueba de PPD, hasta los 7 años; que no tengan antecedentes de haber recibido la vacuna y no sea contacto de caso de tuberculosis. La administración en mayores de 7 años, se hará exclusivamente por indicaciones específicas de orden médica y/o epidemiológica.

En Venezuela se administra la cepa Copenhagen. De 10 a 20% de los vacunados no desarrollan cicatriz vacunal, sin que esto se correlacione con falta de protección; no siendo esto indicación para revacunar. Ver gráficas I y II.

### (2) Vacuna anti Hepatitis B.

#### **(Hep B)**

Administrar a todo recién nacido dentro de las primeras 12 horas del nacimiento, antes de su egreso de la maternidad. Cuando se desconozca el estado serológico de la madre para el Virus de la Hepatitis B (VHB), debe evidenciarse en ella, solicitando los marcadores anticuerpos Hbcore (anti Hbcore) y antígenos de superficie de virus de hepatitis B (anti HBsAg).

Si el recién nacido es producto de madre con serología negativa para el VHB, se puede iniciar el esquema de vacunación a los dos meses de edad. El intervalo mínimo entre 2da y 3ra dosis, nunca debe ser menor a 8 semanas y la 3ra dosis nunca antes de los 6 meses de la primera.

El recién nacido producto de madre con serología positiva (HBsAg) para Hepatitis B debe recibir la 1ra. dosis de la vacuna en las primeras 12 horas de vida y adicionalmente 0.5 ml de inmunoglobulina anti Hepatitis B. Ésta última puede administrarse hasta el 7mo día de nacido. La 2da dosis se debe administrar al mes de edad y 3ra. no antes de los 6 meses de edad. A estos niños, posteriormente, de los 9 a 18 meses después de completar el esquema de vacunación, se les pedirá la determinación de Anti-HBsAg; si las cifras de anticuerpos son menores a 10 UI/I, debe repetirse el esquema completo.

Para la dosis en el recién nacido sólo debe administrarse la vacuna monovalente, mientras que para continuar y completar el esquema de vacunación puede utilizarse el producto monovalente o vacunas combinadas (Pentavalente o Hexavalente). Δ Ver gráfica I

A todo niño o adolescente con afecciones crónicas (diabetes, patología renal, cardiopatías, respiratorias y otras) debe revisarse su estado de vacunación contra la hepatitis B. De no tener antecedentes de vacunación, es de mucha importancia la administración de la serie.

### (3) Vacunas anti poliomielitis.

Dada la disponibilidad en el país de vacuna de polio inactivada (VPI) combinada con otros antígenos y teniendo alto margen de seguridad, debería ser utilizada como vacuna ideal, debido a los riesgos producidos por VPO como son: Polio paralítica asociada a la vacuna (VAP) y cepas circulantes de Polio derivada de la vacuna (cVDP) que pueden originar brotes de enfermedad paralítica.

En Venezuela hasta el momento el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) administra vacuna de anti polio oral (VPO), a menores de 5 años en forma rutinaria y en las campañas de seguimiento, ya que con ella se ha logrado la erradicación de la polio en algunos continentes.

Hijos de madres con VIH/SIDA, niños con infección documentada con VIH y otras inmunodeficiencias no deben recibir vacuna VPO. ΔΔ Ver gráfica I

### (4) Vacunas anti difteria, tétanos y pertussis

#### **(Tos ferina)**

El esquema ideal de tres dosis más dos refuerzos, debe ser con la vacuna DTPa (Pertusis acelular). La vacuna dTpa, contentiva de menor concentración de los componentes difteria y pertusis, debe usarse como dosis única de refuerzo o como una de las dosis dentro de la serie en las situaciones de:

Niños de 7 a 10 años y adolescentes:

- ◆ Con esquema incompleto: Dentro de las dosis faltante debe administrarse una de dTpa las otras con dT.
- ◆ No inmunizados deben recibir la serie de tres dosis. Una de ellas debería ser con dTpa y dos dosis de dT.

La vacuna dTpa debe ser utilizada en mujeres embarazadas idealmente de las 27 a 36 semanas de gestación (32 semanas en promedio), de no lograrse se debe administrar en el postparto inmediato; y posteriormente las dosis necesarias de TT o dT a objeto de cumplir con las pautas para la eliminación del tétanos neonatal. ΔΔ

En adultos (aun mayores de 65 años), sin esquema previo o incompleto, una de las dosis debe ser dTpa.

Administrar refuerzos con dT o TT cada 10 años. Ver gráficas I y II.

### (5) Vacuna anti Haemophilus influenzae tipo b.

Se recomienda dosis de refuerzo de 15 a 18 meses de edad. Ver gráfica I

Niños no inmunizados, mayores de 59 meses con enfermedades de alto riesgo de adquirir infecciones por Hib deben recibir 1 dosis de vacuna pentavalente acelular. Para aquellos infectados con VIH o con deficiencia de IgG2 deben recibir 2 dosis con intervalo de 4 a 8 semanas.

Aquellos niños vacunados con alguna combinación vacunal que incluya pertusis acelular, es muy importante que reciban la dosis de refuerzo, debido a la posibilidad de presentarse disminución en la producción de anticuerpos específicos contra Haemophilus influenzae tipo b, por interferencia inmunológica. Δ Ver gráfica I

**(6) Vacunas anti Rotavirus**

Existe actualmente en el país dos vacunas anti Rotavirus. Se recomienda su uso rutinario a partir de los 2 meses de vida. El esquema de la vacuna monovalente humana (RV1 / Rotarix®) es de dos dosis, a los 2 y 4 meses de edad. Para la vacuna pentavalente humano-bovino (RV5 / Rotateq®) se administran 3 dosis: A los 2, 4 y 6 meses. A diferencia de la VPO no debe administrarse nuevamente ante regurgitación o vomito de la misma. Para las dos vacunas la edad mínima de administración es 6 semanas y la edad máxima para la tercera dosis es 32 semanas y 0 días de edad. En caso de no estar documentada la vacuna de la dosis inicial (vacuna monovalente o pentavalente) puede continuarse el esquema con la vacuna disponible, pero cumpliendo el esquema indicado del producto. Ver gráfica I.

**(7) Vacuna anti neumocócica conjugada (Streptococcus pneumoniae)**

Se administran tres (3) dosis con intervalo de dos (2) meses y un refuerzo de los 15 a los 18 meses de edad. Los niños que reciban la primera dosis a partir de los siete (7) meses de vida, deben recibir dos (2) dosis más un (1) refuerzo. Quienes inicien esquema de 12 a 23 meses, solo recibirán dos (2) dosis. En niños sanos con edades de 24 a 59 meses sin inmunización previa, administrar una (1) dosis de vacuna conjugada PCV13, dando prioridad a niños con riesgo moderado de infección (asistencia a guarderías, casas de cuidado diario y otros).

Desde el 1 de julio de 2014 en Venezuela el PAI incluyó la vacuna PCV13, con el esquema de dos dosis: a los dos (2) y cuatro (4) meses de edad, y un (1) refuerzo de los 12 a 15 meses de edad.

Niños con alto riesgo de infección por *S. pneumoniae* mayores de 24 meses, adolescentes e individuos de todas las edades con alto riesgo a contraer infecciones por *Streptococcus pneumoniae* o sus complicaciones deben recibir en forma secuencial esquema mixto con las vacunas conjugadas y de polisacárido 23-valente de manera complementaria. (Ver vacuna Anti neumocócica de polisacáridos 23-valente)

Recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunizaciones (ACIP) para esquema mixto

- ◆ Niños vacunados antes de los 2 años, con esquema completo o con 3 dosis de PCV 13, deben recibir 1 dosis de esta vacuna y con intervalo de 8 semanas una dosis de PV23.
- ◆ Niños no vacunados antes de los 2 años o con esquema menor a 3 dosis de vacunas conjugadas PCV 13, deben recibir dos dosis de esta vacuna con intervalo de 8 semanas y luego una dosis de PV23.
- ◆ Dosis única de PCV13 debe administrarse a niños y adolescentes de 6 a 18 años de edad con asplenia anatómica o funcional, VIH, inmunodeficiencia primaria, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico

y condiciones de riesgo (implante coclear, fuga de líquido céfalo raquídeo y otras) seguida a las 8 semanas de una dosis de VPS23.

- ◆ Individuos de 19 y más años de edad con enfermedades de inmunodepresión (insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico) asplenia anatómica o funcional, VIH, cardiopatías, enfermedades respiratorias y otras, debe administrarse dosis única de PCV13 seguida de una dosis de VPS23, 8 semanas después. Aquellos previamente vacunados con VPS23 deben ser vacunados con dosis única de PCV13 un año después de haber recibido la VPS23. Δ

Dado que existen niños inmunizados con otras vacunas conjugadas sugerimos que el esquema mixto y complementario ya mencionado, pueda administrarse de igual forma a niños y adolescentes con alto riesgo tanto con PCV 10 como PCV 13. Ver Grafica I.

**(8) Vacuna anti-Influenza**

Toda persona  $\geq$  de 6 meses de edad debe recibir vacuna contra la Influenza.

A niños  $<$  de 9 años que reciban la vacuna por primera vez, administrar 2 dosis con intervalos de 4 semanas. En menores de 35 meses se utiliza dosis pediátrica (0,25 ml), a partir de los 36 meses (0,5 ml). Posteriormente administrar una dosis anual. Ver gráficas I y II

Dado que la inmunidad es de corta duración, se recomienda la vacunación anual para una óptima protección contra la gripe, para todas las personas con edades de 6 meses en adelante, como la primera y mejor manera de proteger contra la influenza

La Comisión de Inmunizaciones hace las siguientes indicaciones:

- ◆ Toda embarazada a cualquier edad gestacional, de ser posible se encuentre en el segundo o tercer trimestre. ΔΔ
- ◆ Toda persona sana con edad  $\geq$  a los 6 meses.
- ◆ Toda persona sana con edad  $\geq$  a los 6 meses que tenga alguna enfermedad crónica o condición de riesgo a padecer la influenza y complicaciones.
- ◆ Personas en contacto o al cuidado de personas de riesgo:
  - Trabajadores del sector de la salud. ΔΔ
  - Representantes y cuidadores de niños menores de seis meses de edad.

Todas las vacunas contra la influenza 2015-2016 han sido fabricadas para brindar protección contra cuatro virus.

**(9) Vacunas anti sarampión, anti rubéola y anti parotiditis**

La dosis inicial debe administrarse a los 12 meses de edad. La segunda dosis de los 4 a 6 años. Según situación epidemiológica el intervalo mínimo entre dosis es de 4 semanas. De no tener este esquema en los primeros 10 años debe

cumplirse en la adolescencia. Ver gráficas I y II

Siguiendo pautas de la OMS /OPS /MPPS, para lograr la erradicación del Sarampión, es obligatorio la administración de dosis adicionales en las Campañas de Seguimiento y mantener altos niveles de cobertura de vacunación a nivel nacional y local (mayor de 90 %). ΔΔ

#### **(10) Vacuna anti amarilica (Fiebre Amarilla).**

La persistencia de focos geográficos reactivados, ratifica la necesidad de vacunar a partir de los 12 meses de edad. En situación de epidemia la vacuna debe administrarse a partir de los 6 meses de edad, sin embargo el médico debe conocer y estar vigilante al riesgo teórico de encefalitis, que puede presentarse en niños de 4 a 9 meses de edad. En caso de vacunar a mujeres en lactancia, ésta debe suspenderse durante 14 días por el riesgo de pasar el virus vacunal al lactante. ΔΔ

La única institución autorizada para expedir el certificado internacional de vacunación anti amarilica es el MPPS. En mayo de 2013 la OMS declaró la no necesidad de administrar refuerzo. Ver gráficas I y II

#### **(11) Vacuna anti Hepatitis A. (HepA)**

Se administran dos (2) dosis con intervalo mínimo de seis (6) meses. La primera dosis se administra a los 12 meses de edad y la segunda dosis se debe administrar con intervalo de seis (6) meses o más. El esquema de la vacuna puede cumplirse en niños y adolescentes a cualquier edad. La dosis pediátrica se indica a menores de 18 años. En espera de su inclusión en el PAI. Ver gráficas I y II

#### **(12) Vacuna anti varicela**

Se administran dos (2) dosis. La primera dosis debe administrarse a los 12 meses de edad y la segunda de los cuatro (4) a los seis (6) años de edad. Según situación epidemiológica el intervalo mínimo entre dosis es de cuatro (4) semanas. En los adolescentes no vacunados se administran 2 dosis con intervalos de 3 meses. En espera de su inclusión en el PAI. ΔΔ Ver gráficas I y II

#### **(13) Vacunas anti meningococo**

El meningococo, *N meningitidis* causa enfermedad endémica y también epidémica, principalmente meningitis y meningococcemia. En Venezuela desde 2009, circulan los serogrupos B, C, Y en ese respectivo orden. Se conocen brotes en distintas zonas del país, sin precisión estadística concreta. En los datos aportados en los informes anuales de SIREVA II (2010, 2011 y 2012), a pesar de ser con pocas muestras, se observa que en los menores de un año y en menores de 5 años, causantes de meningitis y sépsis, predomina el serogrupo B, seguido del C; de los 5 a los 14 años los serogrupos que predominan son el C y B. El serogrupo Y aparece en casos diseminados en los diferentes grupos etarios.

Las vacunas contra meningococo se recomiendan en el presente esquema a niños y adolescentes sanos y con alto

riesgo a contraer la enfermedad (déficit de componentes del complemento, asplenia anatómica o funcional, inmunodeficiencias primarias y, situaciones de epidemia o hiper-epidemia).

Las vacunas no conjugadas, por su poca inmunogenicidad en niños menores, solo deben ser administradas a partir de los 2 años de edad y dependiendo de la situación epidemiológica se hará las recomendaciones al respecto.

Actualmente están disponibles en el país dos vacunas conjugadas contra el meningococo. Por la gravedad de la enfermedad y su alta mortalidad, la Comisión de Inmunizaciones de la SVPP recomienda administrar:

##### **1.- Vacuna conjugada contra meningococo C**

- ◆ Niños sanos menores de 6 meses: Esquema de dos (2) dosis a los 2 y 4 meses más refuerzo entre 12 a 15 meses de edad.
- ◆ Niños sanos de 6 meses a 11 meses administrar una (1) dosis con refuerzo después de los 12 a 15 meses de edad.
- ◆ Cuando se administra por primera vez en mayores de 1 año administrar dosis única.

##### **2.- Vacunas conjugadas tetravalente contra meningococo**

Venezuela hasta el momento cuenta con una vacuna conjugada tetravalente contra meningococos A/C/Y/W-135 (MCV4) Actualmente solo la MCV4-D (MENACTRA®). Licencia concedida por el MPPS para administrar a partir de los 9 meses de edad hasta los 55 años.

##### *Niños sanos y alto riesgo de infección por meningococos*

- ◆ Para niños sanos, administrar la primera dosis a partir de los 9 meses de edad y la segunda dosis a los 12 a 15 meses de edad. Cumplir un refuerzo en la adolescencia (de 11 a 19 años).
- ◆ Para niños sanos, sin antecedentes de vacuna antes de 24 meses, es decir de 2 a 10 años, administrar una dosis y refuerzos en la adolescencia.
- ◆ Para niños con de alto riesgo de infección por meningococo, (con déficit de los componentes del complemento, o asplenia anatómica o asplenia funcional o VIH); administrar la primera dosis a los 9 meses de edad y la segunda dosis con intervalo de 8 semanas, y refuerzos cada 5 años. Este esquema debe administrarse después de al menos 4 semanas de finalizada la serie de vacunas conjugadas contra el neumococo.

##### *Adolescentes sanos sin antecedentes de vacunación.*

- ◆ Preferiblemente administrar a los 11 a 12 años mas refuerzo a los 16 años.
- ◆ Si se administra de 13 a 15 años, el refuerzo debe ser administrado de los 16 a 18 años.
- ◆ Si se administra a los 16 años, una sola dosis.

*Adolescentes con alto riesgo de infección por meningococos con déficit de los componentes del complemento o con asplenia anatómica o asplenia funcional o VIH, sin antecedentes de vacunación de los 9 meses de edad a los 10*

años; administrar esquema de dos (2) dosis con 8 semanas de intervalo y refuerzo cada 5 años a partir de la última dosis.

*La Comisión de Inmunizaciones recomienda que a niños con alto riesgo para contraer enfermedad por meningococo administrar dos dosis de vacuna contra meningococo C (2 y 4 meses) y a partir de los 9 meses administrar la vacuna tetravalente conjugada MCV4-D. A partir de 6 meses el esquema es una dosis meningococo C y con separación de 3 meses, administra la vacuna tetravalente conjugada. Ver Gráficas I y II*

La vacuna MCV4-D también está indicada a trabajadores del sector salud y viajeros a zonas de alta endemicidad: una dosis hasta 55 años. ΔΔ

### 15) Anti neumocócica de polisacáridos 23-valente

No debe administrarse antes de los 2 años de edad. Para niños, adolescentes y adultos de todas las edades se debe cumplir esquema mixto con vacunas antineumocócica conjugadas (esquemas previos completos de VCN 10 o VCP 13), el intervalo mínimo con esquema completo previo de vacuna anti neumocócica conjugada es 8 semanas.

Desde febrero de 2013 el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunizaciones (ACIP) recomienda la revacunación hasta dos (2) dosis antes de los 65 años de edad con VPS23 después de transcurridos cinco (5) años de la primera dosis. Esta pauta aplica para niños, adolescentes y adultos con asplenia anatómica o funcional, incluyendo enfermedad de células falciformes o con una condición de inmunocompromiso. No se recomienda más de dos (2) dosis. Si se administra primero la PCV-23 debe esperarse un (1) año para administrar la VNC-13. Ver Gráfica I y II.

## NOTA IMPORTANTE

### Anti Virus de Papiloma Humano (VPH)

Hay tres tipos de vacunas contra el virus de papiloma humano (VPH), no disponibles en Venezuela, en fase de evaluación para su aprobación por parte del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), son las siguientes:

- ◆ Vacuna tetravalente contra los serotipos de VPH 6, 11, 16 y 18. (Gardasil®, Merck).
- ◆ Vacuna bivalente contra los serotipos 16 y 18 (Cervarix®, Glaxo SmithKline).
- ◆ Vacuna Gardasyl 9 que protege contra 9 serotipos: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. Aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de los EEUU en diciembre de 2014.

La vacuna fue aprobada en los E.E.U.U y Europa para su uso de forma rutinaria en los dos sexos. En Venezuela se espera la aprobación del Ministerio de Salud. Esta Comisión espera dicha aprobación para hacer las recomendaciones formales en niños y adolescentes venezolanos.

## LLAMADAS EN EL SUPLEMENTO

- Δ Actualmente en Venezuela no están disponibles presentaciones comerciales de algunas vacunas como son la antivariçela, anti Hib, vacunas combinadas tetravalentes (DTP-Hb, DTPa-Hib) ni la combinada de hepatitis A/B, que podrían ser opción para el cumplimiento de esquemas vacunales. La Comisión sugiere consultar el Manual de Vacunas de Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. 2<sup>da</sup> ed. Libro electrónico. Editorial Panamericana Disponible en: <http://www.medicapanamericana.com/eBooks.aspx>
- ΔΔ Existen situaciones del individuo donde la administración de vacunas se hace especial como son embarazo, viajeros, niños y adolescentes con inmunocompromiso primario o secundario, en las cuales se manejan pautas ajustadas a cada condición. Por no ser competencia del Pediatra general la Comisión recomienda consultar, para cada tema de interés, el Manual de Vacunas de Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. 2<sup>da</sup> ed. Libro electrónico. Editorial Panamericana. Disponible en: <http://www.medicapanamericana.com/eBooks.aspx>

Ver archivo adjunto  
ESQUEMA DE INMUNIZACIONES  
PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES  
DE VENEZUELA  
Cuadro 1 y Cuadro 2